

José Ignacio Perales Martínez

Experiencia en nuestro medio del hipotiroidismo congénito primario detectado por cribado neonatal (1979-2011): aspectos clínicos y evolutivos hasta la edad adulta

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es
Labarta Aizpún, José Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Tesis Doctoral

EXPERIENCIA EN NUESTRO MEDIO
DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO
PRIMARIO DETECTADO POR
CRIBADO NEONATAL (1979-2011):
ASPECTOS CLÍNICOS Y EVOLUTIVOS
HASTA LA EDAD ADULTA

Autor

José Ignacio Perales Martínez

Director/es

Labarta Aizpún, José Ignacio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2017

Tesis doctoral

**EXPERIENCIA EN NUESTRO MEDIO DEL
HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO
DETECTADO POR CRIBADO NEONATAL
(1979-2011): ASPECTOS CLINICOS Y
EVOLUTIVOS HASTA LA EDAD ADULTA.**

José Ignacio Perales Martínez

Marzo 2017

Tesis Doctoral:

**Experiencia en nuestro medio del hipotiroidismo congénito
primario detectado por cribado neonatal (1979-2011):
aspectos clínicos y evolutivos hasta la edad adulta.**

presentada por

JOSE IGNACIO PERALES MARTINEZ

Licenciado en Medicina y Cirugía

Para optar al grado de

DOCTOR POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Director:

JOSÉ IGNACIO LABARTA AIZPÚN

Dr. José Ignacio Labarta Aizpún

Jefe de Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Miguel Servet.

Departamento de Pediatría, Medicina y Radiología.

Facultad de Medicina.

Universidad de Zaragoza, España.

JOSÉ IGNACIO LABARTA AIZPÚN, TITULAR UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada *“experiencia en nuestro medio del hipotiroidismo congénito primario detectado por cribado neonatal (1979-2011): aspectos clínicos y evolutivos hasta la edad adulta”* que presenta D. JOSE IGNACIO PERALES MARTINEZ al superior juicio del Tribunal que designe la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor en condiciones tan aventajadas que le hacen merecedor del Título de Doctor, siempre y cuando así lo considere el citado Tribunal.

Fdo.: José Ignacio Labarta Aizpún

En Zaragoza, 28 de Marzo de 2017

AGRADECIMIENTOS.

Estas líneas son para transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas, que de una manera u otra, han ayudado a realizar este trabajo.

En primer lugar, a mi director de tesis, el *Dr. José Ignacio Labarta Aizpún*, por su tiempo y dedicación, así como por saber aconsejarme durante todo este largo recorrido. En este momento, me gustaría dedicar unas palabras de cariño y admiración al *Dr. Esteban Mayayo Dehesa*, impulsor de este trabajo y a quién le debemos buena parte de los conocimientos sobre el hipotiroidismo congénito en nuestro país. Sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

A la *Dra. Beatriz Puga López*, por su labor incansable en el control del desarrollo neurocognitivo de estos niños. Gracias especialmente por su contribución en este apartado, sin ella hubiera sido imposible realizar un seguimiento longitudinal.

A la *Dra. Yolanda González Irázabal*, por su aportación en la Unidad de Cribado Neonatal como centro de referencia para la detección de los casos de Hipotiroidismo Congénito. A ella le debemos los datos epidemiológicos actuales.

Al *Centro Andrea Prader* y al *Dr. Ángel Ferrández Longás*, por impulsar los estudios longitudinales de crecimiento y desarrollo, contribuir de manera muy importante al seguimiento de estos pacientes y actuar como centro asistencial al servicio de los niños/as con enfermedades crónicas.

A la *Unidad de Endocrinología Pediátrica* del Hospital Universitario Miguel Servet, por realizar el diagnóstico y seguimiento clínico de estos pacientes, así como coordinar la labor de todo el equipo multidisciplinar.

Al *Servicio de Bioquímica* del Hospital Universitario Miguel Servet, por realizar las determinaciones analíticas de los pacientes.

Al la *Unidad de Medicina Nuclear y al Servicio de Radiodiagnóstico* Hospital Universitario Miguel Servet, por su aportación en las pruebas de imagen.

A todas las demás personas que de una manera u otra han participado en el diagnóstico y seguimiento de estos niños/as.

A los *niños y adolescentes* que han sido objeto de este estudio, así como a sus familias, porque resultan la parte fundamental del mismo.

Y por supuesto a *mi familia*, especialmente a mi esposa Bea, por su paciencia, insistencia y apoyo incondicional, y a mi hijo Daniel, a quién le he robado mucho tiempo y siempre me esperaba con una sonrisa y ganas de jugar.

INDICE GENERAL.

ABREVIATURAS	15
RESUMEN	19
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 La glándula tiroidea	26
1.1.1 Embriología	26
1.1.2 Anatomía	28
1.1.3 Fisiología	30
1.1.3.1 Metabolismo del Yodo	31
1.1.3.2 Síntesis de HT	33
1.1.3.3 Transporte plasmático de HT	41
1.1.3.4 Metabolismo periférico de HT	42
1.1.3.5 Mecanismo de acción de HT	43
1.1.3.6 Acciones biológicas de las HT	46
1.1.3.7 Regulación de la función tiroidea	53
1.2 Función tiroidea fetal	57
1.2.1 Etapas principales	57
1.2.2 Niveles hormonales del feto y RN	60

1.2.3 Influencia del yodo en la gestación	62
1.2.4 Transferencia de HT al feto y papel en el SNC	64
1.3 Hipotiroidismo Congénito	69
1.3.1 Introducción	69
1.3.2 Concepto y clasificación	70
1.3.3 Epidemiología del HC	88
1.3.4 Historia natural del HC	89
1.3.5 Diagnóstico precoz HC (Cribado Neonatal)	92
1.3.5.1 Historia del Cribado Neonatal	94
1.3.5.2 Cobertura del Cribado Neonatal	97
1.3.5.3 Metodología del Cribado Neonatal	102
1.3.5.4 Estructura del cribado en España	106
1.3.6 Diagnóstico del HC. Estudio de confirmación	112
1.3.7 Tratamiento del HC	118
1.3.8 Reevaluación Diagnóstica	121
1.3.9 Seguimiento y Evolución del HC	122
1.3.10 Genética del HC	129
2. OBJETIVOS	135
3. MATERIAL Y MÉTODOS	139

3.1 Población estudiada y origen	141
3.2 Características del estudio	144
3.3 Metodología. Descripción de las variables	146
3.3.1 Cribado neonatal y datos epidemiológicos	146
3.3.2 Anamnesis	147
3.3.3 Primera visita. Estudio de confirmación	148
3.3.4 Seguimiento. Control evolutivo	154
3.3.5 Estudio de la pubertad y en la edad adulta	163
3.4 Metodología. Análisis de las variables	164
3.4.1 Estudio general	166
3.4.2 Estudio antropométrico	168
3.4.3 Estudio neurocognitivo	168
3.4.4 Situación personal y familiar edad adulta	170
3.5 Metodología estadística	171
3.5.1 Estándares	171
3.6.2 Estudio estadístico	172
3.6.3 Soporte técnico e informático	173
4. RESULTADOS	175
4.1 Estudio General	178

4.1.1 Datos generales	-----	179
4.1.2 Datos perinatales	-----	183
4.1.3 Estudio de Confirmación	-----	187
4.1.4 Tratamiento con LT4 y respuesta	-----	201
4.1.5 Seguimiento	-----	208
4.1.6 Optimización programa de cribado	-----	224
4.2 Estudio Antropométrico	-----	231
4.2.1 Descriptivo. Comparación por sexo y etiologías	---	232
4.2.2 Percentiles. Comparación Andrea Prader	-----	257
4.2.3 Estudio de correlaciones	-----	265
4.2.4 Estudio de la pubertad	-----	271
4.3 Estudio Neurocognitivo	-----	278
4.3.1 Descriptivo. Evolución del CD/CI	-----	279
4.3.2 Comparación estudio Andrea Prader	-----	286
4.3.3 Estudio de factores de riesgo	-----	288
4.4.4 Impacto de la optimización del cribado	-----	336
4.4 Situación sociolaboral/personal en edad adulta	-----	342
5. DISCUSIÓN	-----	347
5.1 Aspectos epidemiológicos	-----	349

5.2 Etiología y duración del hipotiroidismo	-----	356
5.3 Metodología del cribado	-----	364
5.4 Tratamiento con LT4	-----	372
5.5 Seguimiento longitudinal	-----	376
5.5.1 Estudio antropométrico y pubertad	-----	376
5.5.2 Estudio neurocognitivo	-----	383
5.5.3 Situación sociolaboral/personal en edad adulta	---	398
6. CONCLUSIONES	-----	403
7. BIBLIOGRAFÍA	-----	409

ABREVIATURAS.

Aa	Aminoácidos
AAP	American Academy of Pediatrics
AD	Autosómico Dominante
AEP	Asociación Española de Pediatría
AECNE	Asociación Española de Cribado Neonatal
AR	Autosómico Recesivo
CD	Cociente de Desarrollo
CI	Cociente Intelectual
DE	Desviación Estándar
DEHAL	Yodotirosina desyodasa o deshalogenasa
DELFIA	Inmunofluorescencia a tiempo retardado
DH	Dishormonogénesis
DIT	3,5 Diyodotirosina
DMO	Densidad mineral ósea
DOYP	Defecto de Organización del Yodo Parcial
DOYT	Defecto de Organificación del Yodo Total
DSO	Displasia Septo-Óptica
DT	Disgenesias Tiroideas
DY	Deficiencia de Yodo
EC	Edad cronológica
EDY	Enfermedades por Deficiencia de Yodo
EEUU	Estados Unidos
EG	Edad gestacional
EO	Edad ósea

EPED Endocrinología Pediátrica/Endocrinólogos Pediátricos

ESPE European Society for Paediatric Endocrinology

FO Foramen Oval

FR Factores de riesgo

GH Growth hormone

GHRH Growth hormone releasing factor

G&P Greulich and Pyle

HC Hipotiroidismo Congénito

HCP Hipotiroidismo Congénito Primario

HT Hormona Tiroidea

HTP Hipertirotropinemia persistente

HUMS Hospital Universitario Miguel Servet

H₂O₂ Peróxido de Hidrógeno

I Yodo

ICCIDD International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders

IM Insuficiencia Mitral

IRMA Ensayo Inmunoradiométrico

LDL Lipoproteínas de baja densidad

LRN Longitud Recién Nacido

MC Malformaciones congénitas

MIT 3 Monoyodotirosina

MSCA Escala de McCarthy de aptitudes y psicomotricidad

NAD Nicotinamida adenina dinucleótido

NIS Simportador/cotransportador de sodio y yodo

OHA Osteopatía hereditaria de Albright

OMS	Organización Mundial de la Salud
PC	Perímetro Craneal
PDS	Síndrome de Pendred
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PHP	Pseudohipoparatiroidismo
PKU	Fenilcetonuria
PRL	Prolactina
PRN	Peso Recién Nacido
PTH	Parathormona
PxC	Pronóstico de Crecimiento
RE	Retículo Endoplásmico
RIA	Radioinmunoensayo
RMLX	Retraso Mental Ligado al X
RN	Recién nacido
SD	Sobredosificación
SDS	Standar Desviation Score
SECISBP2	SECIS element binding protein 2
SEEP	Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica
SNC	Sistema Nervioso Central
SEQC	Sociedad Española De Bioquímica Clínica y Patología Molecular
SPSS	Statistical package for Social Sciences
SRHT	Síndrome de Resistencia a las HT
SSRHT	Síndromes de Sensibilidad Reducida a las HT
TBG	Thyroxine-binding globulin
TBPA	Thyroxine-binding pre-albumin

TF	Talla adulta final
TG	Tiroglobulina
TGB	Tiroxin binding globulin
TH	Talla diana familiar
TPO	Tiroperoxidasa
TR	Receptor (nuclear) de HT
TRE	Thyroid hormone response element
TRAP	Thyroid hormone receptor-associated proteins
TRIP	Thyroid receptor interacting proteins
TSH	Hormona Estimulante del Tiroides o Tirotropina
TSH-R	Receptor de TSH
TRH	Hormona liberadora de Tirotropina
T3	Triyodotironina
T4	Tetrayodotironina (tiroxina)
T4L	T4 libre
WAIS	Escala de inteligencia de Wechsler para adultos
WISC	Escala de inteligencia de Wechsler para niños
YK	Yoduro potásico

RESUMEN:

El manejo del hipotiroidismo congénito (HC) es uno de los mejores ejemplos de los avances de la medicina moderna. La **importancia** de esta patología radica en su potencial repercusión sobre el desarrollo intelectual, dado que las HT son imprescindibles para el desarrollo cerebral durante las etapas pre y postnatal.

Los **programas de cribado neonatal**, que se desarrollaron a partir de la segunda mitad de la década de los 70, constituyen la mejor manera de detectar niños con HC y han supuesto uno de los avances más importantes en el manejo de esta enfermedad, permitiendo instaurar un tratamiento precoz y evitar el retraso mental de los niños afectados. De esta forma el HC aparece en la actualidad como una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible.

En nuestro trabajo se ha realizado un estudio longitudinal y retrospectivo de 115 casos de HC detectados por el cribado neonatal entre los años 1979-2011. Algunos de los **objetivos principales** han sido conocer los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos del HC en nuestro medio, evaluar el crecimiento, desarrollo puberal y neurocognitivo de los pacientes hasta la edad adulta, estudiar posibles factores de riesgo en relación al desarrollo neurocognitivo, valorar el impacto de las medidas de optimización del cribado, así como conocer el estado en la edad adulta de nuestra casuística en relación a la situación sociolaboral y familiar.

Como punto de partida de nuestro estudio, se presenta una **introducción** en la que se exponen los aspectos principales de la fisiología/fisiopatología de las HT y de los programas de cribado del HC. También se dedica un apartado a la función tiroidea fetal y su papel en el desarrollo del sistema nervioso central.

El bloque de **resultados** ha quedado clasificado en cuatro partes que se resumen a continuación. La población control se ha obtenido de los estudios longitudinal del Centro Andrea Prader, que valora el crecimiento, desarrollo neurocognitivo y estilo de vida de la población general.

1. Un estudio *general* de todos los aspectos relacionados con la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento del HC. La incidencia en nuestro medio (1:1976 RN en la última década) es similar a la bibliografía actual con un incremento progresivo en los últimos años. A su vez, las medidas de optimización reflejan un progresivo cambio de las formas más graves (disgenesias tiroideas) con predominio del sexo femenino en la primera mitad del programa de cribado por formas de HC más leves con tiroides eutópico y sin diferencias entre ambos sexos. También resulta destacable un adecuado manejo diagnóstico (inicio de tratamiento a los 11 días de vida) y terapéutico (dosis media inicial de LT4 11 µg/Kg/día), que se ha ido implementando con el paso de los años.

2. Estudio *longitudinal de los aspectos antropométricos*. Los niños afectados de hipotiroidismo congénito primario (HCP) presentan un crecimiento normal y similar a la población general, así como una talla final adecuada superior a su talla diana. La pubertad también acontece de forma normal, pero los varones comienzan significativamente antes que los controles.

3. Estudio *longitudinal neurocognitivo (CI)*. El desarrollo intelectual según los principales test neurocognitivos resulta normal, aunque inferior a la población general, con diferencias significativas desde los 9 años hasta la edad adulta. Los principales factores de riesgo la gravedad del HCP (agenesias y

nivel bajo de T4L inicial) y la mala respuesta al tratamiento con LT4 (normalización tardía de TSH) predicen peores puntuaciones en el CI de la edad adulta. También hemos observado que las medidas de optimización del cribado han supuesto una mejoría del CI.

4. Por último, se ha incluido una *encuesta del estilo de vida* en la edad adulta para valorar la situación sociolaboral y personal, en la que se observa que nuestros pacientes se comportan de forma muy similar a la población general y el grado de satisfacción con su vida actual es elevado. El aspecto más relevante es que el porcentaje de casos que no superan el nivel de estudios básicos es significativamente superior a la población general.

Para terminar, se destaca lo apasionante y gratificante que ha resultado este trabajo. A pesar de la enorme dedicación, observar en primera persona la evolución de una enfermedad y descubrir cómo niños que estaban llamados a tener un retraso mental severo se han convertido en adultos integrados en la sociedad actual desde todos los puntos de vista, ha resultado muy enriquecedor profesionalmente y nos ha recordado porque elegimos dedicarnos a la Medicina y a la Pediatría.

1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCION.

El hipotiroidismo congénito (HC) se define como la situación resultante de una disminución congénita de la actividad biológica tisular de las hormonas tiroideas (HT), bien sea por producción deficiente, a nivel hipotálamo-hipofisario (hipotiroidismo central) o a nivel tiroideo (hipotiroidismo primario), o bien por resistencia a su acción o alteración de su transporte en los tejidos diana (hipotiroidismo periférico) (1).

La **importancia** de esta patología radica en su potencial repercusión sobre el desarrollo intelectual, dado que las HT son imprescindibles para el desarrollo cerebral durante las etapas pre y postnatal (2). En este sentido, el HC aparece como una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible (3).

La mayoría de los recién nacidos con HC carecen de sintomatología, dificultando su sospecha. La razón es porque existe una protección del desarrollo cerebral fetal por las HT maternas hasta el nacimiento. En consecuencia el diagnóstico clínico es sinónimo de diagnóstico tardío y en esta situación el tratamiento con L-tiroxina no logra evitar el retraso mental.

De esta forma, la mejor herramienta diagnóstica son los **programas de cribado neonatal**, que se desarrollaron a partir de la segunda mitad de la década de los 70 y que constituyen uno de los avances más importantes en el manejo de esta patología, permitiendo instaurar un tratamiento precoz y evitar el retraso mental de los niños afectados.

1.1 LA GLÁNDULA TIROIDEA.

1.1.1 EMBRIOLOGÍA:

El tiroides es la primera glándula endocrina en aparecer y deriva del tracto gastrointestinal, por tanto su origen es endodérmico y se forma como un apéndice en la cuarta y quinta bolsas faríngeas, que en el hombre incluyen también el último cuerpo branquial, del que se derivan las células parafoliculares (células claras o células C, originadas en la cresta neural) productoras de calcitonina y las glándulas paratiroides.

El **desarrollo del tiroides** (*Figura 1.1*) empieza por una protuberancia media en el suelo de la faringe primitiva y se convierte en un divertículo que se expande caudalmente. Su primordio puede visualizarse a los 16-17 días de gestación, cuando está en contacto con el corazón. A las 3-4 semanas se presenta como una vesícula unida a la cavidad bucal por el conducto tirogloso y a las 6 semanas ya se aprecian en ella los dos lóbulos, compuestos por una masa sólida de tejido que se va expandiendo lateralmente a medida que desciende caudalmente. El conducto tirogloso se adelgaza, se elonga y degenera sobre el día 40 de la embriogénesis y hacia las 7 semanas se rompe su pedúnculo de anclaje alcanzando su posición anatómica definitiva en la parte anterior e inferior del cuello. En este momento pesa 1-2 mg y continúa aumentando hasta unos 5 mg al final del primer trimestre. A partir de la semana 12, el peso se incrementa de forma acelerada, con una relación aproximadamente 1:2000 entre el peso de la glándula y el peso corporal, alcanzando unos 50 mg en la semana 13, 100-300 mg en la 20 (hacia mitad de la gestación) y unos 200-600 mg al final del segundo trimestre. En el momento del nacimiento suele pesar 1-3 gr (4). En todos los estudios se aprecia gran variedad en los datos individuales de fetos de edades comparables, sobre todo fetos a término, en los que el peso es mayor en zonas deficitarias de yodo; en Nueva York, donde la cantidad

de yodo es suficiente, el peso medio al nacimiento es de 1,5 gr. (5). Un estudio español evaluó mediante ecografía el volumen y osciló entre 0,3 ml en prematuros con peso medio 1,3 Kg y 0,9 ml en términos de 3,8 Kg. (6).

Desde el *punto de vista histológico* se pueden distinguir tres etapas en el desarrollo del tiroides (7):

- Precoloidal: 6-10 semanas.
- Coloidal inicial: 10-12 semanas.
- Crecimiento folicular: a partir de 12 semanas.

Son fechas meramente orientativas y con gran variabilidad individual. Generalmente, a partir del 2º trimestre (entre las 12º y 14º semanas) comienza el desarrollo de los folículos tiroideos con producción de coloide, sobre todo en la periferia. En el feto a término todos los folículos ya contienen coloide.

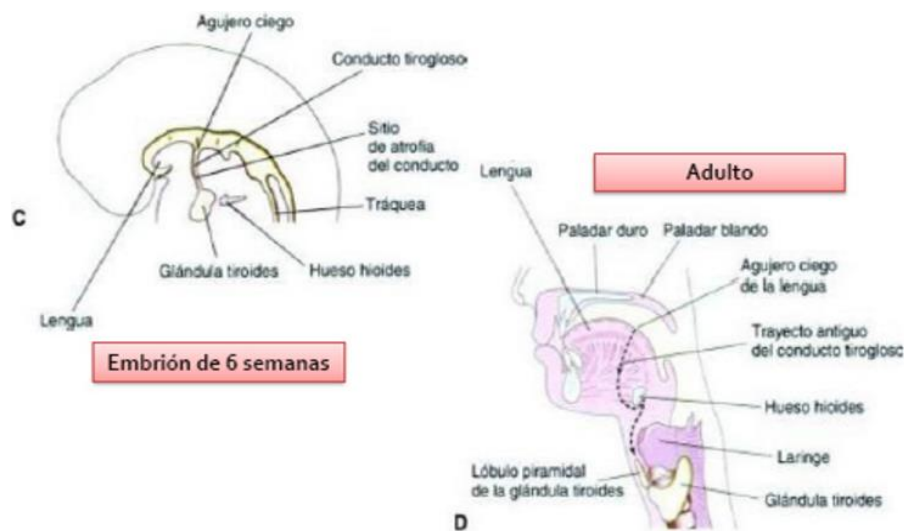


Figura 1.1: Desarrollo embriológico de la glándula tiroidea.

1.1.2 ANATOMÍA:

El tiroides es una glándula impar y media situada en la parte anterior del cuello, delante del cartílago cricoides (*Figura 1.2*). Está formada por dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea, unidos por un istmo que a veces presenta un lóbulo piramidal. En el adulto tiene un peso de unos 15-20 gramos. La glándula está abundantemente irrigada, con un flujo sanguíneo más elevado por gramo de tejido que el de ningún otro órgano del cuerpo, exceptuando el glomus carotídeo y el riñón. La vascularización del tiroides comprende cuatro arterias principales, una en cada polo de los dos lóbulos. A su vez, está revestido de una fina cápsula fibrosa externa y esta encapsulación facilita su palpación.

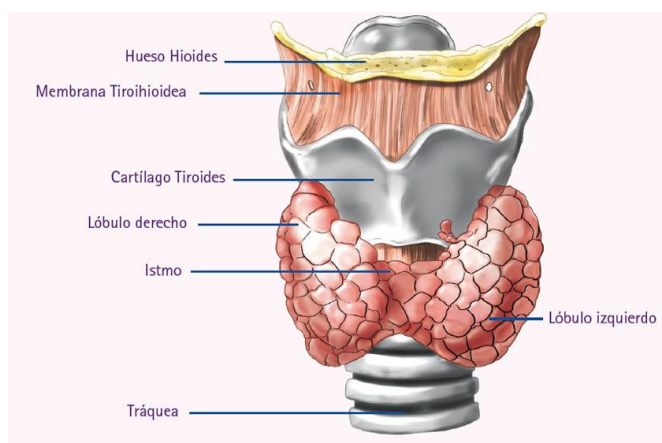


Figura 1.2: Anatomía de la glándula tiroidea.

El elemento **histológico básico** del tiroides es el *folículo*, cuya estructura es única entre las glándulas endocrinas. El folículo es la unidad funcional, tiene una apariencia más o menos esférica con una cavidad central, normalmente rellena de una sustancia coloide y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides, de 15-150 μm de diámetro, los *tirocitos*. La cara del tirocito en contacto con el coloide o cara apical está

constituida por una membrana festoneada de microvellosidades. La cara opuesta o basal está orientada hacia el exterior del folículo y está delimitada por una membrana basal gruesa en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a las caras laterales de otros tirocitos. Éstas células presentan una altura variable según su situación funcional y son las encargadas de sintetizar las HT, debido a poseer un altísimo grado de diferenciación funcional, siendo capaces de concentrar yodo, organificarlo, incorporarlo a una proteína específica, la *tiroglobulina (TG)*, y también hidrolizar dicha proteína para liberar T4 y T3. Cuando las células están en reposo tienen una apariencia plana y cuando están estimuladas aumentan en altura, tomando una apariencia columnar disminuyendo el volumen ocupado por el coloide. Estas células epiteliales son de origen policlonal por lo que diversos folículos pueden responder de forma distinta ante un mismo estímulo, tanto de crecimiento como de función, por ello pueden encontrarse en una misma glándula folículos en muy diversos estados de estimulación. En el interior o luz del folículo se acumula el *coloide*, que constituye el almacén de la TG. También pueden apreciarse algunas células adyacentes, *parafoliculares*, de mayor tamaño y tinción más pálida, que se originan en los últimos arcos branquiales y segregan *calcitonina*.

1.1.3 FISIOLÓGÍA. FUNCIONAMIENTO DEL TIROIDES:

El tiroides es la glándula encargada de la síntesis y secreción de las HT; produce principalmente la prohormona *tetrayodotironina (T4 ó tiroxina)* y, en menor medida, *triyodotironina (T3)*, hormona metabólicamente activa. Las células diana donde actúa T3 son virtualmente todas las del organismo, regulando aspectos muy diferentes y de capital importancia del desarrollo, diferenciación y metabolismo celulares. Algunos ejemplos son sus efectos sobre el crecimiento somático y sobre la diferenciación y maduración del sistema nervioso central (SNC) en los mamíferos o el control de la metamorfosis en los anfibios. Regulan el consumo de oxígeno de la mayoría de las células del organismo, de forma que no hay órgano o sistema en el que su presencia activa no sea necesaria para una función normal.

Un sistema fisiológico tan importante necesita una regulación en diferentes niveles y muy precisa. Como veremos más adelante, la actividad hormonal no sólo se regula de forma central para todo el organismo, aumentando o disminuyendo la actividad secretora a través del sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo, sino que también se regula de forma más fina y específica para cada tejido en función de las necesidades individuales ante cambios del medio externo o interno (8).

A lo largo de este apartado se desarrollan las principales características funcionales de la glándula tiroidea. Inicialmente se trata el metabolismo del Yodo (I) como oligoelemento esencial para la síntesis de HT. A continuación se describirá el proceso de síntesis de las HT, así como los mecanismos de acción, efectos tisulares y procesos de regulación.

1.1.3.1 METABOLISMO DEL YODO.

La estructura folicular del tiroides está muy relacionada con la característica que la distingue de todos los demás tejidos del organismo: su dependencia funcional de un oligoelemento muy escaso, el I, para la síntesis de sus hormonas. Esto implica la necesidad de poder concentrar el mismo y almacenar la hormona yodada (TG yodada del coloide) para que no sea inmediatamente accesible al torrente sanguíneo, y así poder regular su liberación y secreción como hormona activa según las necesidades del organismo.

Los *requerimientos* de I varían con la edad y en circunstancias fisiológicas como el embarazo y la lactancia. La *Tabla 1.1* especifica las recomendaciones mínimas de I según la OMS-UNICEF en 2005 (9). En condiciones de una ingesta adecuada de I, se almacena suficiente TG yodada en el tiroides humano como para asegurar al organismo unas cantidades adecuadas de hormona durante unos 100 días.

GRUPO	EDAD	RDA
Prematuros	0-5 meses	> 30 µg/Kg/día
RN a término	0-5 meses	15 µg/Kg/día
Niños	6-12 meses	90 µg/día
	1-3 años	90 µg/día
	4-6 años	90 µg/día
	7-10 años	120 µg/día
Adultos		150 µg/día
Embarazadas y madres lactantes		250-300 µg/día

Tabla 1.1: Necesidades de Yodo. OMS-UNICEF-ICCIDD 2005 (9).

El I, una vez ingerido, se convierte en I⁻ y se absorbe como tal por el tracto gastrointestinal. Suele circular en el plasma a unas concentraciones de 2 µg/L. La mayor parte es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3. El I⁻ circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. Por otro lado, las HT también son metabolizadas hasta I⁻ en diversos tejidos, y este I⁻ vuelve al torrente circulatorio, a partir del cual puede ser captado nuevamente por el tiroides o excretado en la orina. Una pequeña parte del I se pierde por las heces, en su mayor parte en forma hormonal. Cuando la ingesta de I es inferior a los requerimientos, se ponen en funcionamiento numerosos mecanismos para su conservación, aumentando la proporción captada y utilizada en el tiroides frente a la que se excreta por la orina. Cuando por el contrario, la ingesta es superior a los requerimientos, se excreta una proporción mayor por la orina; por tanto la determinación de yoduria tiene una buena correlación con la ingestión diaria de I. Esto debe tenerse en cuenta cuando se evalúa la función tiroidea con isótopos radiactivos del I. En las zonas donde la ingesta de I es baja, la proporción del I radiactivo administrado captada por el tiroides es elevada y la excretada por la orina es baja.

La principal causa mundial de alteraciones de las HT es la *deficiencia de I*, siendo reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la causa más importante de retraso mental y parálisis cerebral prevenible. Cuando el aporte de I está por debajo de un nivel crítico (<50 µg/día), disminuye su contenido en el tiroides y se produce una aceleración de todas las etapas del metabolismo del I, disminuyendo la yodación de la TG y reduciéndose la síntesis de yodotironinas. Actualmente se prefiere la denominación de ***“enfermedades por deficiencia de yodo”*** para hacer referencia a un concepto mucho más amplio, que incluye todas las alteraciones que aparecen por efecto del déficit de este elemento y que pueden prevenirse con su ingesta adecuada (10).

1.1.3.2 SINTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

La glándula tiroidea secreta tres hormonas: la calcitonina, involucrada en el metabolismo del Calcio y las dos hormonas yodadas, T4 y T3. La síntesis y secreción de éstas últimas tiene lugar en el folículo tiroideo. Los pasos principales se reflejan en la *Figura 1.3*:

- a) Captación del yoduro circulante y transporte del mismo.
- b) Síntesis de TG.
- c) Organificación del yoduro.
 - 1) Oxidación del yoduro.
 - 2) Formación yodotirosinas (MIT, DIT).
 - 3) Acoplamiento de las yodotirosinas formando yodotironinas (MIT-DIT ó T3, DIT-DIT ó T4)
- d) Almacenamiento en el coloide folicular de hormonas yodadas.
- e) Secreción hormonas tiroideas:
 - 1) Endocitosis de gotitas de coloide.
 - 2) Hidrólisis de la TG yodada con liberación de todos los aminoácidos (aa), incluyendo MIT, DIT, T4 y T3.
- f) Desyodación de MIT y DIT y reciclaje intratiroideo del yodo.

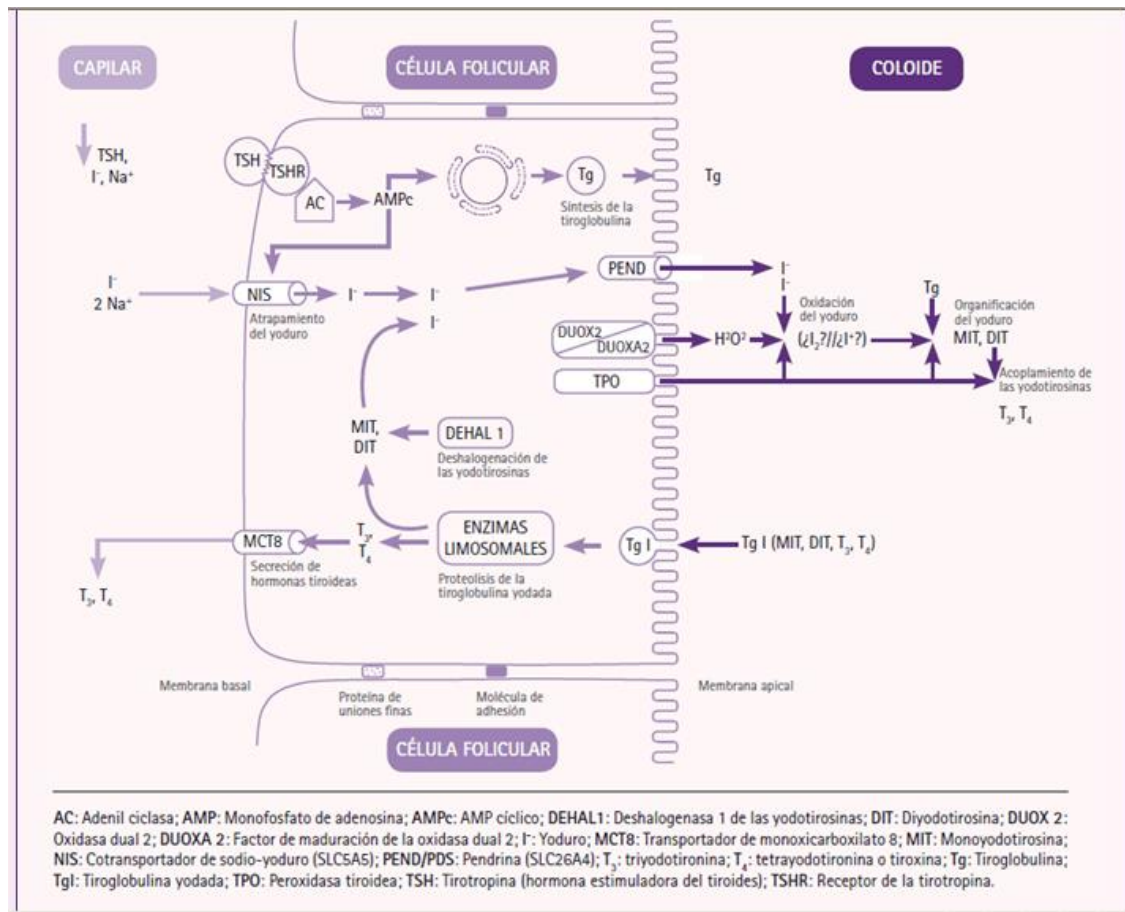


Figura 1.3: Hormonosíntesis tiroidea.

a) CAPTACIÓN Y TRANSPORTE DEL YODURO CIRCULANTE:

El primer paso para la síntesis de HT es la captación del yoduro por los folículos tiroideos. El tirocito tiene la capacidad de concentrar I⁻ respecto al plasma contra gradiente eléctrico y químico. Posteriormente lo transporta rápidamente desde la membrana basal a la apical. Normalmente el gradiente I⁻ tirocito/I⁻ plasma es de 30-40 pero se incrementa cuando la dieta es pobre en I, por la TSH, por las inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides o por fármacos que inhiben la síntesis tiroidea.

La célula tiroidea comparte con otras células del mismo origen embrionario, como las salivares, mucosa gástrica, ovario, tejido mamario estimulado o plexo coroideo, la

capacidad de concentrar I⁻. Todos estos tejidos no tiroideos compiten con el tiroides por el I⁻ circulante, pero en ninguno de ellos se produce la síntesis de yodotironinas (11).

Este proceso de captación-transporte requiere un *mecanismo de transporte activo*, en el que interviene un sistema transportador de la membrana basal del tirocito, recientemente caracterizado y cuyo gen ha sido clonado, el ***simportador/cotransportador de sodio y I (NIS)***. El NIS es una glucoproteína de membrana con 13 dominios transmembrana, con la terminación amino-extracelular y la carboxi-intracelular. Está formado por 643 aminoácidos y tiene un peso molecular entre 70 y 90 kDa. Cotransporta un ion I⁻ contra gradiente electroquímico junto con dos iones sodio a favor de su gradiente transmembrana. Este gradiente de sodio se genera por una ATPasa Na⁺K⁺. Se bloquea por los inhibidores competitivos: tiocianato (SCN⁻) y perclorato (ClO₄⁻) (12, 13). También se regula negativamente por la concentración intracelular de I. *Pholenz et al* han demostrado que la TSH regula su expresión y se requiere para la colocación del NIS en el borde basocelular, de forma que sin su estímulo se encuentra distribuido por el citoplasma del tirocito y es incapaz de ejercer su función de transporte (14). El gen *SLC5A5* codifica la proteína NIS y fue clonado en 1996, se localiza en el cromosoma 19p12-13.2 y consta de 15 exones y 14 intrones (15). Se han identificado varias mutaciones en el gen *SLC5A5* en personas con HC y bocio, a veces de gran tamaño, que presentaban escasa o nula captación del I radioactivo (16).

b) SINTESIS TIROGLOBULINA:

La TG es la proteína esencial del tiroides por su capacidad estructural para producir y almacenar HT. Su síntesis tiene lugar exclusivamente en la glándula tiroidea, a través de la transcripción del gen de la TG, localizado en el cromosoma 8q2 y uno de

los más largos que se conocen del genoma humano (17).

La síntesis de HT tiene lugar en los *residuos tirosílicos (Tyr) de la TG*. Una molécula de TG contiene unos 110 residuos tirosílicos unidos por enlaces peptídicos a la cadena primaria y sólo una pequeña proporción de estos residuos llegan a yodarse. Por lo tanto es un proceso restringido a los llamados “*lugares hormonogénicos*”, que se encuentran repartidos por toda su estructura; en ellos los residuos tirosílicos se yodan y se acoplan preferentemente para la síntesis de HT. La estructura habitual de la proteína consiste en cuatro regiones con sus respectivos dominios: TG1 (10 dominios), TG2 (3 dominios), TG3 (5 dominios) y el dominio Chel (*Figura 1.4*). Existen cuatro sitios hormonogénicos mayores (Tyr5, Tyr2554, Tyr2568 y Tyr2746) y varios menores (18). Destaca Tyr 5, donde se sintetiza más del 50% del total de T4. En Tyr 2746 se han localizado mayores niveles de síntesis de T3.

La síntesis de la TG y su exocitosis están bajo el control principal de la TSH.

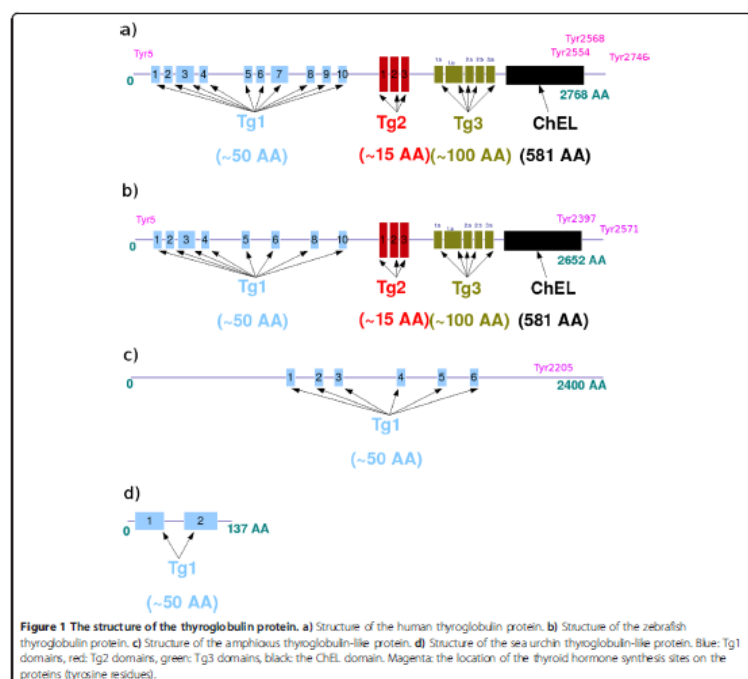


Figura 1.4: Estructura de la Tiroglobulina.

c) ORGANIFICACIÓN DEL YODURO --> YODOTIROSINAS Y YODOTIRONINAS:

La organificación del yoduro tiene lugar cuando el I oxidado se une a los residuos tirosílicos de la TG (*Figura 1.5*). Depende de cuatro factores:

- La intervención de una peroxidasa característica del folículo tiroideo: tiroperoxidasa (TPO)
- Un sistema generador de Peróxido de Hidrógeno (H_2O_2).
- La disponibilidad de I y TG.

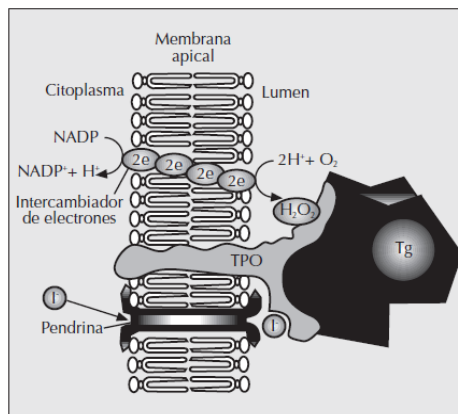


Figura 1.5: Representación mecanismo de organificación del yoduro.

El proceso consta de tres pasos y requiere además la correcta disposición espacial de estos componentes en la membrana apical de la célula tiroidea.

1) *Oxidación del I.* Se trata de una reacción catalizada por la TPO y que precisa la generación de H_2O_2 .

- a. La TPO es una hemoproteína glicosilada de 110 kDa específica del tiroides, cuyo gen tiene 17 exones y está localizado en el cromosoma 2 (2p12) (19). Se encuentra unida a la membrana apical del tirocito, donde ejerce su acción bioquímica. Es la enzima clave de la

hormonogénesis tiroidea y sus defectos son las alteraciones más frecuentes, llegando a ser responsables del 50% de las dishormonogénesis.

- b. El H_2O_2 actúa como cofactor, por tanto su generación es un paso limitante en la biosíntesis de HT. El sistema generador de H_2O_2 está compuesto por *DUOX1* y *DUOX2*. (20). Son dos proteínas parecidas insertadas en la membrana apical de la célula folicular del tiroides. Tienen una estructura de 7 dominios transmembrana, cuatro sitios de unión NADPH-, un sitio de unión para dinucleótido flavina adenina (FAD) y dos "motivos EF-hand" que controlan la actividad enzimática a través de la unión con calcio. Su función es transferir electrones a través de la membrana para formar H_2O_2 en la luz folicular. Los genes *DUOX1* y *DUOX2* contienen 35 y 34 exones respectivamente y están situados en el brazo largo del cromosoma 15 (21). Recientemente se han descrito mutaciones en *DUOX2* causantes de hipotiroidismo.

- 2) *Incorporación residuos tirosílicos de TG*. El yoduro se oxida a una forma muy reactiva, capaz de incorporarse a radicales del aa esencial tirosina, en posición orto con respecto al grupo oxidrilo, formando MIT (3 monoyodotirosina) y DIT (3,5 diyodotirosina), según se incorporen uno ó dos átomos de yodo.
- 3) *Acoplamiento de los residuos MIT y DIT*. A continuación tiene lugar la formación de T3 (triyodotironina) y T4 (tetrayodotironina) por el acoplamiento de un residuo DIT y un MIT o dos residuos DIT respectivamente, quedando incorporados a la molécula de TG. Estas reacciones de incorporación y acoplamiento también son catalizadas por TPO.

d) ALMACENAMIENTO EN EL COLOIDE FOLICULAR DE HORMONAS YODADAS.

La TG yodada, que contiene radicales de MIT, DIT, T4 y T3 incorporados por enlaces peptídicos en la cadena proteica de la TG, se almacena en el coloide, constituyendo un importante almacén de las hormonas. La TG más antigua se localiza en la zona central de la luz folicular, mientras que la yodada más recientemente lo hace próxima al borde apical.

e) SECRECIÓN HORMONAS TIROIDEAS Y RECICLAJE DEL YODO:

Las hormonas incorporadas en esta TG no pueden entrar en las células del organismo ni ejercer allí su acción. Para ello necesitan circular como yodoaminoácidos. Esto requiere la ruptura de todos los enlaces peptídicos de la TG, proceso que tiene lugar en la célula tiroidea, después que la TG almacenada en el coloide sea nuevamente incorporada al interior del tirocito. Se pueden distinguir dos pasos:

- 1) *Endocitosis de las gotitas de coloide.* El proceso tiene lugar por macro y micropinocitosis. Cuando el tirocito es estimulado por la TSH, aparecen unos pseudópodos en la membrana apical, que engloban pequeñas porciones del coloide de la luz folicular. Estas gotas de coloide, que contienen TG yodada, entran en el citoplasma e inmediatamente después migran hacia ellas lisosomas y se fusionan, formando *fagolisosomas*. El “turnover” del coloide en el ser humano es de aproximadamente un 1% al día, aumentando o disminuyendo en función de la actividad tiroidea.
- 2) *Hidrólisis de la TG yodada.* Tiene lugar en los fagolisosomas, que una vez formados migran a la zona basal de la célula. Durante este proceso unas

enzimas endopeptidasas, las *cathepsinas*, van hidrolizando la TG yodada y así los fagolisosomas se vuelven más pequeños y densos. La proteólisis prosigue hasta la liberación de todos los aminoácidos (MIT, DIT, T4 y T3).

f) DESYODACIÓN DE MIT Y DIT Y RECICLAJE INTRATIROIDEO DEL YODO.

La T4 y T3, una vez rotos todos los enlaces peptídicos que las mantenían incorporadas a la TG, pasan al torrente sanguíneo en forma biológicamente activa.

No ocurre lo mismo con las moléculas de las yodotirosinas MIT y DIT. Ambas son desyodadas por una enzima, la yodotirosina desyodasa o deshalogenasa (*DEHAL1*). El gen de la DEHAL1 se localiza en 6p24 y tiene 6 exones (22). De esta reacción se forman el aa tirosina y el ión yoduro. Éste último se vuelve a utilizar en su mayor parte dentro del tirocito, migrando nuevamente hacia la membrana apical donde puede ser incorporado a una molécula de TG. Se trata de uno de los procesos desarrollados para el ahorro de yodo, que puede resultar importante en situaciones de yododeficiencia.

La síntesis intratiroidea de T4 finaliza con la hidrólisis completa de la TG. En cambio, se ha observado que la cantidad de T3 secretada por la glándula es superior a la que se ha liberado por proteólisis, de manera que la relación T3/T4 en sangre es superior a la medida en la TG. Esto se debe a la presencia intratiroidea de una actividad enzimática que genera T3 a partir de T4, y que podría actuar sobre ésta una vez liberada por proteólisis de la TG. Se trata de una 5'-yodotironina desyodasasa (5'D) similar a la encontrada en tejidos extratiroideos, como hígado y riñón.

1.1.3.3 TRANSPORTE PLASMÁTICO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Las HT circulan en el plasma como yodoaminoácidos libres y en su mayor parte se transportan ligadas a tres proteínas séricas.

a) *TBG (thyroxine-binding globulin)*: es la que tiene una mayor afinidad y es la que transporta el 70-75% de T4.

b) *TBPA (thyroxine-binding pre-albumin)*: denominada también transtirretina. Su concentración en plasma es 15 veces superior a la de TBG, pero como tiene una afinidad por T4 unas 10 veces menor, transporta solo un 15-20% de T4 ligada.

c) *Albúmina*: cuantitativamente la más abundante pero su afinidad por T4 es unas 1000 veces menor que la TBG. Transporta únicamente el 5-10% de T4 ligada.

Estas proteínas se producen en el hígado y sus propias modificaciones, originan cambios en las concentraciones plasmáticas de HT.

Las proteínas transportadoras, y en especial la TBG, ejercen tanto funciones de almacén como de tampón: el plasma contiene una fracción importante (alrededor de un 30%) de toda la T4 extratiroidea del organismo. Considerando que T4 es además el sustrato para la formación intracelular de T3, resulta evidente que la T4 ligada a las proteínas plasmáticas constituye un almacén muy importante de HT para el organismo. En el caso de T3, solo un 6% de la extratiroidea estaría en el compartimento vascular y el 94% en los tejidos, reflejando la menor afinidad de la TBG y demás proteínas.

La fracción libre de T4 y T3 es la que está disponible y, por tanto, la que puede entrar en las células y es metabólicamente activa. Representa sólo el 0,08% de T4 total circulante y el 0,3% de T3 circulante. La respuesta funcional está mejor relacionada con estas concentración de hormona sérica libre que con la total.

1.1.3.4 METABOLISMO PERIFÉRICO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

Las HT pueden ser metabolizadas por distintas vías: desyodación, sulfatación, conjugación con ácido glucurónico, descarboxilación y desaminación. La desyodación constituye la vía más importante de metabolización de las yodotironinas (T4 y T3) y está catalizada por unas enzimas denominadas desyodasas, de las que se conocen tres tipos: *D1*, *D2*, *D3*. Están codificadas por los genes *DIO1* (1p32), *DIO2* (14q24), y *DIO3* (14q32) respectivamente. Casi el 80% de T4 se metaboliza mediante este mecanismo. Las desyodasas pertenecen al grupo de las *selenoproteínas*, es decir, que su secuencia contiene el aa selenocisteína (Se-Cis), presente en el centro activo de la enzima, región donde los tres tipos de desyodasas presentan una gran similitud. Estas enzimas actúan a su vez sobre los metabolitos generados de la desyodación de T4 y T3, en una serie de desyodaciones secuenciales, hasta la obtención de la molécula de tironina o T0, que carece de átomos de yodo. La primera monodesyodación de T4 puede dar lugar a T3 o rT3. En el primer caso se trata, de una reacción de activación de T4, cuya afinidad por el receptor hormonal no es muy alta y se transforma en T3, donde la afinidad por el receptor es 10-20 veces superior. Esta desyodación periférica de T4 es la principal vía de síntesis de T3 (80% del total). En cambio, en el caso de que T4 se metabolice formando rT3, se trata de una reacción de desactivación ya que la afinidad de rT3 por el receptor es inferior al de T4. La Se-Cis se codifica en el codón UGA, que normalmente es un codón de terminación de la síntesis proteica. Para que esto no suceda y se incorpore Se-Cis, la parte 3' no codificante de las desyodasas tiene un elemento (SECIS) que es reconocido por la proteína *SECISBP2* (SECIS element binding protein 2), la cual se unirá a otras que reclutarán finalmente el RNA de transferencia correspondiente a dicho aa. D2 parece ser la enzima en la que este mecanismo de incorporación de Se-Cis es más sensible. Se han encontrado mutaciones homocigotas de

SECISBP2 que ocasionan alteraciones tiroideas por falta de función de D2 (23). Mediante la regulación de la actividad de las distintas desyodasas, cada tejido puede adecuar, de forma individualizada, la cantidad de la hormona activa T3 a sus requerimientos, en determinado momento. Este sistema de desyodasas representa, por lo tanto, un mecanismo regulador de la concentración de HT activa (T3) y de productos no activos en la célula periférica con una clara relevancia fisiológica.

1.1.3.5 MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

La función fisiológica de las HT tiene lugar en el núcleo de las células periféricas. Para llevar a cabo su acción, las HT (T4 y T3) han de seguir tres pasos principales:

- a) *Penetración al interior del citoplasma celular --> MCT8 ó SLC16A2.*
- b) *Procesos de activación y desactivación --> Desyodación (D1, D2, D3)*
- c) *Interacción con receptores específicos --> TR α y TR β .*

Durante el proceso, T4 y T3 pasan del plasma al interior del citoplasma celular donde T4 es desyodada a T3 y ésta última se traslada al núcleo para unirse a receptores nucleares específicos.

Clásicamente se ha ido postulando que el ***transporte de las HT el interior celular*** tenía lugar de una manera pasiva, o bien facilitada por proteínas de membrana inespecíficas que compartían otras moléculas de similar peso molecular. Este pensamiento ha sido sustituido al demostrarse varias familias de genes que codifican proteínas con función de transporte específico de HT a través de la membrana celular. Las principales proteínas transportadoras son el transportador de monocarboxilatos 8 (MCT8 o SLC16A2), el de iones orgánicos (OATP1C1 o SLCO1C1), los transportadores de aminoácidos heterodiméricos (LAT1 y LAT2), y el cotransportador

de Na⁺/taurocolato (NTCP) (24).

MCT8 es el transportador específico de HT más relevante desde el punto de vista fisiopatológico. Se trata de una proteína de membrana plasmática con 12 segmentos transmembrana. Esta codificada por el *gen MCT8* ó *SLC16A2*, localizado en el cromosoma Xq13.2 y que se compone de 6 exones (25). Se han descrito mutaciones inactivadoras de este gen, causantes de un cuadro similar a la resistencia de HT asociado a un déficit neurológico grave, denominado *Síndrome de Allan-Herndon-Dudley* o *deficiencia de MCT8*. Es una enfermedad, ligada al cromosoma X, descrita en varones de corta edad. Se caracteriza por retraso global del desarrollo con hipotonía proximal severa, alteraciones de la audición, tetraplejia espástica, movimientos distónicos y disquinesias paroxísticas. Junto a esta grave afección neurológica aparecen alteraciones de HT circulantes consistentes en un aumento de la concentración de T3, total y libre, y disminución de T4 y rT3, con TSH normal o ligeramente elevada (26).

Tras los diferentes procesos de desyodación, tiene lugar el último paso del mecanismo de acción de las HT, la ***unión de la hormona activa (T3 ó triyodotironina) con los receptores específicos*** en el núcleo celular para ejercer sus funciones.

Se ha demostrado la existencia de diferentes proteínas capaces de actuar como receptores nucleares para la T3 (TR), siendo las dos principales, la alfa y la beta. Estas proteínas están codificadas por dos genes distintos, el *gen α (TRα)* localizado en el cromosoma 17q11, y el *gen β (TRβ)* localizado en el cromosoma 3p23. A su vez estos dos genes producen, por empalme alternativo, una serie de isoformas de diferente funcionalidad. (TRα1, TRα2, TRβ1 y TRβ2)

En la *Figura 1.6* se presenta un esquema clásico del proceso de interacción de T3 con su receptor nuclear. La hormona T3, al unirse al receptor modifica su actividad,

cambiando en muchos casos el sentido del efecto transcripcional. Así el apo-receptor, o receptor en ausencia de hormona, puede reprimir un determinado gen, mientras que el holo-receptor, es decir el receptor con la hormona unida, induce la transcripción del mismo gen. La región de unión al ADN del receptor es la que reconoce secuencias específicas del ADN de los genes diana (*TRE* ó *thyroid hormone response element*). La unión al ADN se produce en forma de dímeros y tras la adición de T3 se rompe la unión homodimérica favoreciendo la formación de heterodímeros con otras proteínas denominadas genéricamente *TRAP* (*thyroid hormone receptor-associated proteins*). La más importante de estas proteínas es RXR que es el receptor del ácido 9-cis retinoico. Se forma el complejo activo de iniciación de la transcripción (RXR-TR), que se une a los hemisitios del TRE, de forma que el TR se coloca en posición más proximal al promotor del gen. Además de RXR, son necesarias otras proteínas para que se produzca la activación génica en respuesta a T3. Son proteínas que actúan de puente entre el heterodímero y la maquinaria transcripcional básica y que poseen una actividad correpresora o coactivadora, modificando la estructura de la cromatina para inhibir o estimular la transcripción, respectivamente. Se conocen Ncor y SMTR como moléculas correpresoras y se denominan genéricamente como *TRIP* (*thyroid receptor interacting proteins*) las coactivadoras.

Las mutaciones heterozigotas del gen TR β ocasionan un cuadro de resistencia a HT con un paradójico hipotiroidismo celular en presencia de yodotironinas séricas elevadas (27). Recientemente se han descrito alteraciones en el gen TR α .

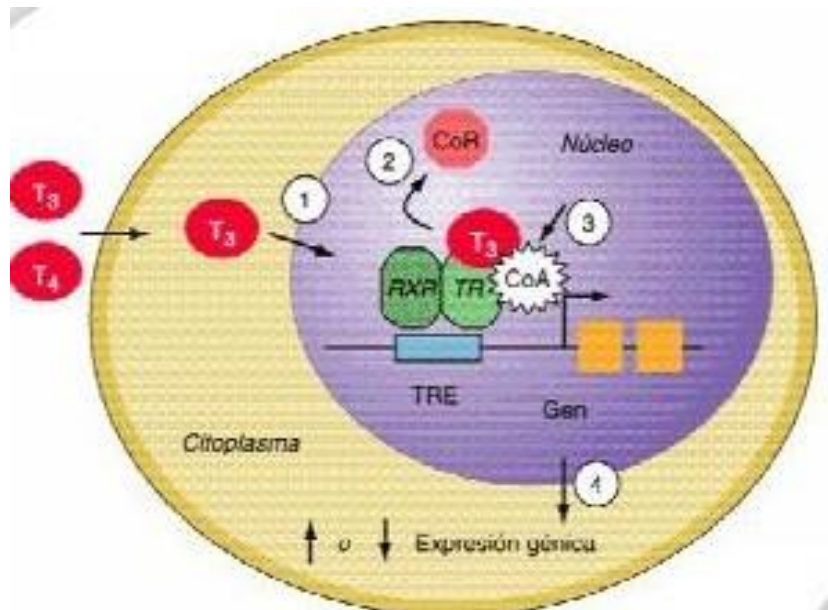


Figura 1.6: Mecanismo de interacción de T3 con su receptor nuclear.

Como hemos visto, el mecanismo principal de acción de las HT es a nivel genómico, mediante la regulación de la expresión de genes con la unión de T3 y su receptor nuclear. Recientemente se han descrito mecanismos de acción extragenómicos, es decir que la acción se inicia en un orgánulo celular distinto del núcleo.

1.1.3.6 ACCIONES BIOLÓGICAS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las HT son esenciales para la vida y su ausencia es improbable que sea compatible con una larga supervivencia. No tienen un tejido diana específico, por lo que múltiples procesos que ocurren en una sola célula están influidos por las hormonas.

Las HT actúan prácticamente en todos los órganos y tejidos regulando numerosos procesos metabólicos como la termogénesis, el consumo de oxígeno y el metabolismo de los distintos principios inmediatos. Las HT tienen también efectos morfogénicos al intervenir en el crecimiento somático y en el normal desarrollo del cerebro humano.

Las acciones vienen determinadas por el tipo de tejido, la duración y tiempo de exposición según el estadio de desarrollo del organismo, por el nivel de HT y por la influencia de otras hormonas.

a) REGULACION DE LA TERMOGÉNESIS:

La primera acción reconocida de las HT fue su efecto en la generación de calor, que se refleja en un aumento del consumo de oxígeno y del metabolismo basal. El efecto se realiza mediante el aumento del nivel de la enzima ATP-asa Na y K, así como a través de la estimulación de la actividad de alfa glicerofosfato deshidrogenasa. Se obtiene energía derivada de la hidrólisis de ATP a ADP. Se puede demostrar la activación de estos mecanismo oxidativos mitocondriales en hígado, riñón, músculos y corazón (28).

Las HT aceleran el metabolismo de todos los tejidos corporales, salvo la retina, bazo, testículos y los pulmones. En presencia de una cantidad importante de T4, el índice metabólico basal puede aumentar en un 60 a 100 % con relación al valor normal.

b) METABOLISMO DE LOS PRINCIPIOS INMEDIATOS:

Las HT tienen acciones sobre el metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y proteínas. La aceleración del metabolismo basal determina un aumento del consumo de glucosa, grasas y proteínas.

- ❖ Potencian en gran parte el metabolismo de los *lípidos*, estimulando la lipólisis y movilizándolos con rapidez desde el tejido adiposo hacia los otros tejidos, con lo

que disminuye el depósito de grasa. Ello incrementa la concentración plasmática de ácidos grasos libres y acelera considerablemente su oxidación por parte de las células. También provocan un descenso de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, aumentando, entre otros factores, los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células hepáticas. Determinan así la rápida eliminación del plasma de estas moléculas lipídicas por parte del hígado. Otro de los mecanismos a través de los cuales las HT reducen la concentración plasmática de colesterol consiste en el notable aumento de la secreción de colesterol hacia la bilis y su pérdida consiguiente por las heces.

- ❖ Incrementan la absorción de glucosa desde la luz intestinal. Estimulan casi todas las fases del metabolismo de los *hidratos de carbono*, entre ellos, mayor secreción de insulina que lleva a la rápida captación de glucosa por las células. Además promueven el aumento de glucogenólisis y gluconeogénesis, por tal razón, tienen un efecto hiperglucemiante.
- ❖ Favorecen la síntesis de *proteínas*, tanto estructurales como enzimáticas, (α -glicerol fosfato deshidrogenasa mitocondrial, enzima málico...) con efecto sobre la actividad mitocondrial y transporte de iones a través de la membrana.

c) METABOLISMO DE LAS VITAMINAS:

Las HT aumentan la demanda de coenzimas y de las vitaminas de las cuales derivan. La síntesis de algunas enzimas a partir de las vitaminas requiere de HT. Por ejemplo, la síntesis de flavina mononucleótido y de flavina adenina dinucleótido a partir de riboflavina, necesita el efecto estimulador de las HT sobre la enzima flavoquinasa.

El metabolismo de las vitaminas liposolubles también está influido por las HT, pues éstas son necesarias para las síntesis de vitamina A a partir de carotenos y para su conversión en retinol. En los hipotiroidismos, la concentración de carotenos está muy aumentada, dando a la piel un tinte amarillo y apareciendo en algunos casos manifestaciones clínicas de déficit de vitamina A.

d) HT Y CRECIMIENTO SOMÁTICO:

Para un correcto crecimiento esquelético se necesita una adecuada interrelación de los múltiples factores que intervienen en el mismo, como son los nutricionales, metabólicos, hormonales y el propio cartílago de crecimiento a través de la osificación endondral.

Las HT actúan sobre el crecimiento, por acción directa sobre el cartílago de crecimiento y también por acción sobre el eje somatotropo a todos los niveles (29). A nivel hipotalámico, el hipotiroidismo se asocia, tanto en humanos como en animales, con niveles disminuidos de hormona liberadora de GH (growth hormone releasing factor ó GHRH). A nivel de la hipófisis, las HT regulan la síntesis de GH favoreciendo la transcripción del gen de la hormona de crecimiento por la GHRH. Asimismo, están descritos niveles disminuidos de IGF-I circulante y de su bioactividad en hipotiroideos (30). La disminución de los niveles de HT actúa directamente a nivel hepático, principal lugar de producción de IGF-I circulante, inhibiendo la expresión génica hepática de IGF-I y aumentando la expresión génica de las proteínas transportadoras de IGFs (IGF-BP-2) con el consiguiente descenso de los efectos tisulares de HT.

T3 es un regulador importante de la formación de hueso endocondral en las placas de crecimiento epifisario. El retraso del crecimiento en el hipotiroidismo sucede por la

desorganización de los condrocitos de la placa de crecimiento y su incapacidad para someterse a la diferenciación hipertrófica, pero no está claro cómo T3 actúa directamente sobre los condrocitos o si sus acciones implican otras vías. Algunos estudios *in vitro* muestran que T3 tiene un efecto biológico en cultivos de condrocitos epifisarios fetales humanos y que tiene un punto de unión nuclear específico. También sugieren que las HT regulan la mineralización del cartílago epifisario, ya que estimulan la síntesis de fosfatasa alcalina que se relacionan con la mineralización (31). En otro trabajo más reciente, se estudió por inmunohistoquímica, la localización de los TR en el cartílago de crecimiento de ratas de 21 días de vida, y los efectos de T3 en condrocitos cultivados “*in vitro*” con suspensión de agarosa. Se demostró que TR α 1, α 2, y β 1, se expresaban en las zona de reserva y proliferativa dentro de la placa de crecimiento, pero no en la zona hipertrófica, lo que sugiere que las células progenitoras y condrocitos inmaduros son las principales células diana de T3. Los condrocitos cultivados expresaron los RNA-mensajeros de TR α 1, α 2, y β 1, y maduraron por un proceso ordenado de expansión clonal, formación de colonias y diferenciación hipertrófica terminal. La expansión clonal y la proliferación de los condrocitos fueron inhibidas por T3, que a su vez indujo la actividad de la fosfatasa alcalina, la expresión de ARN mensajero de colágeno X, y la secreción de una matriz azul alcian-positivo unos 7 días después de la estimulación hormonal. Por lo tanto, T3 inhibió la expansión clonal de condrocitos y la proliferación celular al mismo tiempo que promovía la diferenciación de condrocitos hipertróficos. Estos datos indican que las HT simultánea y recíprocamente regulan el crecimiento celular y la diferenciación de condrocitos en la placa de crecimiento endocranal. Durante este proceso de osificación el ritmo de proliferación y diferenciación de condrocitos está regulado por varios factores paracrinos, incluyendo IGF-1, Wnt, BMPs y FGF (32).

e) HT Y DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC):

La implicación de las HT en el desarrollo del SNC es fundamental. La naturaleza de estas acciones se conoce de forma indirecta, mediante el análisis de las consecuencias que tiene el déficit de las HT durante etapas críticas del desarrollo, principalmente en modelos animales, y especialmente en roedores. El déficit de HT afecta a los principales procesos del desarrollo del cerebro, especialmente migración neuronal, sinaptogénesis y mielinización (2).

- ❖ En la corteza cerebral, las HT regulan la expresión de la proteína Reelina, producida por las células de Cajal-Retzius de capa 1. Esta proteína es esencial para la *distribución de las neuronas* corticales en capas, mediante el proceso conocido como “inside-out”. En el cerebelo, la migración de las células granulares de la capa germinal externa a la capa granular interna también necesita de las HT en sus últimas etapas.
- ❖ Las HT tienen un efecto muy marcado sobre *sinaptogénesis*, en parte mediante el desarrollo del árbol dendrítico, por ejemplo las células de Purkinje del cerebelo ó las células piramidales de la corteza, y también mediante el control de la expresión de proteínas de sinapsis, como la sinaptofisina.
- ❖ La *mielinización* es uno de los procesos clásicos regulados por las HT, mediante acciones directas sobre la diferenciación de los oligodendrocitos y como consecuencia, la expresión de los genes de mielina.

El momento en el que se produce el defecto de HT en el desarrollo se considera fundamental para distinguir el proceso neurocognitivo afectado y la severidad del mismo, como veremos en el próximo apartado.

f) OTRAS ACCIONES A NIVEL PERIFÉRICO:

- ❖ Las HT intervienen en la composición de la *piel y los anejos*. En el hipotiroidismo se acumula ácido hialurónico, que fija el agua y produce el mixedema característico. También disminuye la secreción de glándulas sebáceas y sudoríparas apareciendo piel seca y fría y pelo seco, opaco y quebradizo.
- ❖ A nivel *cardiovascular*, las HT tienen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo a través de la inducción de la síntesis de piruvato deshidrogenasa.
- ❖ Sobre el *aparato digestivo*, las HT actúan estimulando el peristaltismo intestinal e incrementando la síntesis hepática de transaminasas (GOT, GPT), albúmina y enzima málica.
- ❖ Sobre el *aparato digestivo*, las HT actúan estimulando el peristaltismo intestinal, así como incrementando la síntesis hepática de transaminasas (GOT y GPT), albúmina y enzima málica.
- ❖ Las HT provocan variaciones en las concentraciones de SHBG, lo que implica cambios en la fracción libre de las *hormonas sexuales*. En el hipertiroidismo aumentan los niveles de SHBG, provocando irregularidades menstruales e impotencia.
- ❖ A nivel *musculoesquelético*, las HT favorecen la acción contráctil por la síntesis de miosina y enzimas lisosómicas. Aumentan la actividad CK y la captación muscular de glucosa.
- ❖ Las HT tienen un papel importante en el desarrollo y función del *tejido adiposo* blanco y pardo. Pueden inducir la diferenciación del tejido adiposo y estimular la proliferación desde preadipocitos.

1.1.3.7 REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA.

El tiroides, como el resto de glándulas endocrinas, se encuentra regulado a través del eje hipotálamo-hipofisario mediante diferentes mecanismos activadores y supresores. La glándula dispone también de una autorregulación en función de las necesidades de I, para sintetizar mayor o menor cantidad de HT. Otro proceso importante son las diferentes reacciones de desyodación que permiten regular la producción extratiroidea de T3 a partir de T4 (*Figura 1.7*).

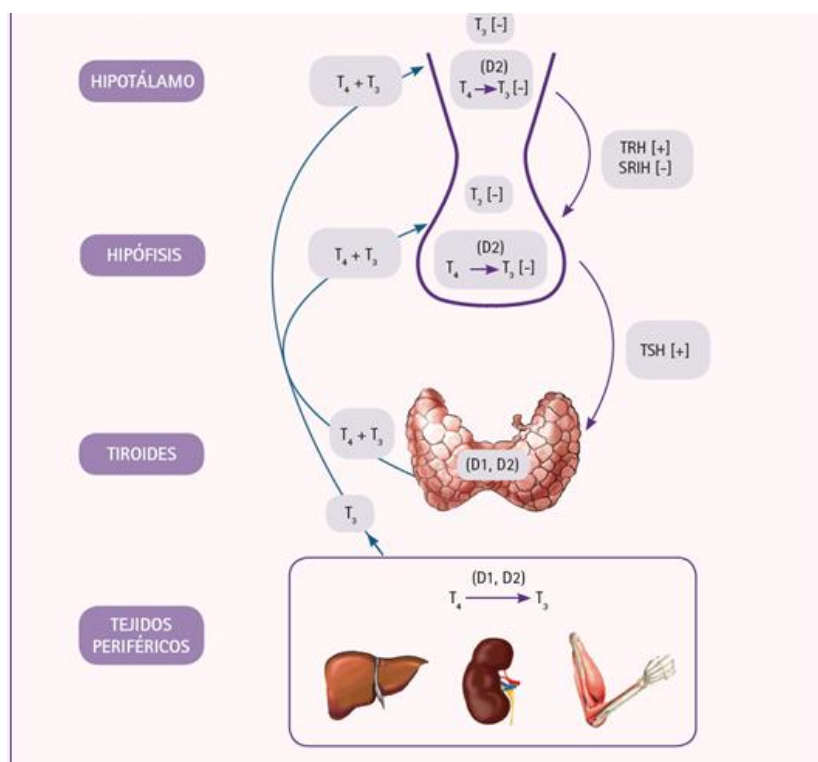


Figura 1.7: Regulación de la función tiroidea.

a) CONTROL HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO DE LA ACTIVIDAD TIROIDEA.

La secreción de la glándula tiroides está regulada principalmente por la *TSH*. Se trata de una glucoproteína de peso molecular 28000 dalton sintetizada por unas células especializadas de la adenohipófisis, las tirotropas, para cuyo desarrollo es necesario el

factor de transcripción Pit1. Se compone de dos cadenas, α y β , que han de estar unidas para que la molécula tenga actividad biológica. La cadena α es idéntica a la cadena α de las hormonas hipofisarias gonadales y de la gonadotropina coriónica humana. La cadena β le confiere especificidad funcional, siendo la reconocida por su receptor (33).

La TSH ejerce sus efectos gracias a la interacción con su receptor (TSH-R) en la membrana basal del tirocito. *TSH-R* tiene 7 dominios transmembrana, una larga porción aminoterminal extracelular y otra más corta citoplasmática. El gen del TSH-R se localiza en el cromosoma 14q31, tiene 9 exones que codifican para la porción extracelular y 1 exón para los dominios transmembrana y citoplasmático (34).

La unión de TSH y su receptor aumenta la captación de I y la síntesis de TG, su yodación, la endocitosis de la TG yodada y su hidrólisis con liberación de las HT en forma de yodoaminoácidos libres. El resultado final es un aumento de la secreción de las HT por la glándula.

Las células tirotropas de la adenohipófisis están sometidas a dos controles principales, que modulan su actividad, uno supresor y otro estimulador.

- ❖ **Control supresor:** es realizado fundamentalmente por las HT, cuyo aumento frena la secreción de TSH. El efecto supresor lo ejerce la T3, fundamentalmente a través del receptor nuclear de las células tirotropas hipofisarias y es tanto mayor cuanto mayor sea la cantidad de T3 ligada al receptor. Esta T3 intracelular se genera mayoritariamente de la monodesyodación local de T4, la cual procede de T4 circulante, por lo que la producción de TSH tiene más relación con T4 que con T3 circulante. Este “feedback” tiene una elevada sensibilidad y gran utilidad clínica, pues en situaciones de deficiencia de T4 se detecta un aumento considerable de los

valores séricos de TSH, incluso cuando T3 está dentro de los límites normales, y aún no existen signos de hipotiroidismo.

- ❖ **Control estimulador:** lo ejerce principalmente la *TRH*. Esta hormona alcanza su concentración máxima en el hipotálamo. De aquí va por el sistema porta hipofisario a las células tirotropas de la hipófisis, en cuya superficie hay receptores de membrana para TRH. El receptor de TRH, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 14, es una proteína G unida a un receptor transmembrana (35). Se considera que la función de la TRH es la de fijar el punto de ajuste del “feed-back” negativo hipófiso-tiroideo, actuando como una especie de termostato (“tirostato”). De esta forma, con la influencia de la TRH, se “abre” a otras influencias externas el sistema de servocontrol hipófiso-tiroideo, que en caso contrario seguiría una homeostasis demasiado hermética.

b) AUTORREGULACIÓN TIROIDEA:

El tiroides tiene la capacidad de regular la cantidad de hormona que sintetiza, incluso en ausencia de TSH, como se ha demostrado en animales hipofisectomizados. El objetivo principal de este mecanismo es permitir la regulación de la secreción de HT ante un cambio brusco de las disponibilidades de I.

En 1923, *Plumer* fue el primero en observar que la administración de una cantidad elevada de I bloqueaba la función tiroidea. Años más tarde, en 1948, *Wolff y Chaikoff* (36) demostraron que la organificación del I, y por tanto la síntesis de HT, se inhibía cuando en una sobrecarga aguda de I los niveles plasmáticos de T4 alcanzaban cierto nivel crítico. Desde entonces se conoce como “efecto Wolff-Chaikoff”. Posteriormente observaron que este efecto es transitorio y dura como máximo 50 horas, para reanudar a

continuación la síntesis de HT. Es el llamado “escape” al efecto Wolff-Chaikoff.

Los trabajos de *Eng et al* (37) han demostrado que la sobrecarga de I provoca una marcada disminución de la síntesis de la proteína NIS, así como un acortamiento de su vida media, con lo que se bloquea el paso de I a través de la membrana basocelular evitando una excesiva formación de HT. A continuación, la glándula normal es capaz de “escapar” de este efecto inhibitorio, gracias a un mecanismo de “feedback” negativo intratiroideo. Por tanto, la glándula se autorregula evitando el hipertiroidismo inicial por exceso de I y el hipotiroidismo subsiguiente resultado de un bloqueo prolongado.

c) REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN EXTRATIROIDEA DE T3 A PARTIR DE T4:

Mediante la regulación de la actividad enzimática de las desyodasas, cada tejido puede modular la cantidad de hormona activa, la T3, según necesidades y de forma individualizada para cada tejido. En el cerebro por ejemplo, aumenta la actividad de D2 y disminuye D3, obteniendo una concentración cerebral de T3 en el individuo hipotiroideo mucho más alta de lo esperable por los bajos niveles de HT circulantes. Este mecanismo es fundamental en el período fetal y perinatal (38).

Por lo tanto, mediante cambios en la secreción de TRH y TSH, se pueden inducir respuestas de la función tiroidea a estímulos del mundo exterior o del propio organismo (ayuno, estrés...), que requieran un repentino incremento o disminución de T4 y T3 disponibles. Y además, mediante la regulación selectiva de la cadena de desyodación de T4 y T3 por las vías de activación e inactivación, se superpone un sistema de regulación individualizado y fino, que responde a las necesidades de cada tipo celular ante una determinada situación o durante un período determinado del ciclo vital.

1.2 FUNCIÓN TIROIDEA FETAL.

Durante la vida fetal deben acontecer una serie de procesos muy complejos para el correcto funcionamiento de la glándula tiroidea. Además de la formación de la estructura básica del folículo tiroideo, se necesitan receptores de TSH en el tirocito, receptores de TRH en las células tirotropas y receptores nucleares de HT en hipotálamo e hipófisis. No menos importante es la maduración de los sistemas de servocontrol hipotálamo-hipófiso-tiroideo y de autorregulación tiroidea.

1.2.1 ETAPAS PRINCIPALES

Las células foliculares se van diferenciando y se *expresan los genes esenciales para la síntesis de HT*: TSH-R, NIS, TPO, TG. Histológicamente, se puede detectar TG a partir de la quinta semana de gestación, TRH a partir de la semana 8-9, HT a partir de la semana 11 y TSH está presente en hipófisis a las 10-12 semanas. El sistema vascular portal hipotálamo-hipofisario se detecta aproximadamente a las 9 semanas.

Los *receptores tiroideos nucleares* y T3 están presentes en el cerebro fetal a las 9-10 semanas de gestación. A partir de la semana 16 su concentración aumenta unas diez veces (39). El hecho de que los receptores tiroideos estén presentes antes del inicio de la secreción de HT indica que el paso transplacentario de HT en el primer trimestre es clave para el desarrollo neurológico.

La *capacidad de las células tiroideas para concentrar yodo* no aparece hasta entrado el segundo trimestre y coincide con la aparición de espacios intracelulares que contienen coloide. Aumenta hacia la mitad de la gestación, que es cuando se ha podido demostrar la formación en el ser vivo de hormona yodada en el tiroides fetal (40). El

estudio realizado por *Evans et al* demostró que la captación de radioyodo por la glándula fetal fue muy baja (0.003-0.4% de la dosis/glándula) hasta las 18-22 semanas. A partir de ese momento empezó a aumentar hasta 0.18-0.8%, presentándose un incremento rápido a partir de las 23-24 semanas, hasta 1.3-3% de la dosis/glándula (41).

La *secreción de hormonas yodadas* por el tiroides fetal aparece a mitad de la gestación cuando comienza a madurar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Los componentes del sistema portal hipofisario empiezan a desarrollarse a las 18-22 semanas y existe un brusco aumento tanto del contenido de TSH de la hipófisis como de sus concentraciones circulantes. Este aumento de TSH se acompaña de un marcado incremento de T4 circulante, cuyas concentraciones son muy bajas hasta las 24 semanas, mientras que la concentración de T3, muy baja prácticamente durante toda la vida fetal, sólo empieza a aumentar durante el tercer trimestre, pero sin alcanzar las concentraciones de la circulación materna (42).

No se conoce con exactitud en qué fase de desarrollo comienzan a madurar los *sistemas de servocontrol hipotálamo-hipófiso tiroideo*. La TSH basal, así como la respuesta a TRH, comienzan a disminuir hacia las 26 semanas, mientras que T4 y T3 están aumentando. Esto indica que desde el principio del tercer trimestre aumenta la sensibilidad de la glándula a TSH y de la hipófisis al “feedback” negativo. Por otro lado, existen dudas sobre esta idea y es posible que, aunque pueda ponerse en marcha este mecanismo, no regule las concentraciones de las hormonas circulantes en condiciones fisiológicas habituales (43). La detección precoz de casos de HC por elevación de TSH, incluso intraútero por la presencia de bocio, refleja un alto grado de autonomía del sistema hipotálamo-hipófiso-tiroideo en la vida fetal. Sin embargo, la autonomía no sería completa debido a la influencia de la función tiroidea materna hasta el momento del nacimiento, como se ha explicado con anterioridad.

El inicio del mecanismo de *autorregulación tiroidea*, necesario para adecuarse a las concentraciones de yoduro circulante, aun no está bien aclarado. Se cree que madura únicamente al final de la vida fetal, hacia las 36-40 semanas, por lo que el tiroides de prematuros y algunos neonatos es incapaz de hacer frente a un exceso de yodo, sobre todo en áreas de DY. A causa de esta inmadurez, no deben emplearse los compuestos yodados (povidona yodada, contrastes, etc) en el embarazo, parto y puerperio, para evitar un bloqueo de la función tiroidea que conlleve un HC transitorio, que en ocasiones puede ser grave y persistir durante meses (44).

Existe poca información sobre la actividad de las *desyodasas* en los diferentes tejidos fetales y su fecha de aparición. La idea general es que aparecen de forma tardía.

La *morfogénesis y migración del tiroides embrionario* se encuentra regulada por varios genes que codifican proteínas ó factores de transcripción, entre los que se encuentran: NKX2A, FOXE1 y PAX8 (45). También se han relacionado con el desarrollo y diferenciación tiroidea otros factores como Hex, Hox y Shh.

DESARROLLO	EDAD APROX
Primordio glandular	16-17 días
Comienzo de capacidad concentrar yoduro	12-14 semanas
Aumento brusco TSH en hipófisis y circulación	18-22 semanas
Aumento progresivo HT y receptores nucleares	12-24 semanas
Conexiones hipotálamo-hipófisis-tiroides	A partir 20 semanas
Aumento secreción hipotalámica TRH	20-24 semanas
Aumento progresivo de T4, T4L, T3 y T3L	13-40 semanas
Presencia de actividad D2 y D3 en el cerebro	Final 1º trimestre,
Aumento D2 ante la disminución T4	comienzo 2º trimestre
Aumento D1 hepática e incremento T3 circulante	3º trimestre

Tabla 1.2: Desarrollo de la función tiroidea fetal (8).

1.2.2 NIVELES HORMONALES DEL FETO Y RECIÉN NACIDO:

La implementación de los métodos bioquímicos como el RIA, así como el perfeccionamiento de técnicas poco invasivas que permiten la extracción de sangre fetal por cordocentesis, han permitido investigar los *niveles fetales* de HT y TSH. En condiciones normales los niveles de *T4* séricos son de 2 µg/dL a las 12 semanas de gestación y aumentan hasta 10 en el feto a término. Las concentraciones de *T4L* son de 0,1 ng/dL a las 12 semanas y de 1,5 ng/dL a término. El aumento de *T3* y *T3L* es menor. La placenta tiene gran cantidad de desyodasa tipo III, esto explica la baja concentración de *T3* y la alta concentración de *rT3*, característico del metabolismo hormonal fetal. Los niveles de *T3* son de 6 ng/dL a las 12 semanas y 45 ng/dL a término. Las concentraciones de TSH son de 4 mU/L a las 12 semanas y de 8 a término (40). *Thorpe-Beeston et al* estudiaron los niveles fetales de HT en 62 fetos normales desde la semana 13 de gestación hasta el nacimiento. Los autores observaron un incremento progresivo en las concentraciones con la edad gestacional. La *T4* y *T4L* alcanzaron los niveles de adulto durante el tercer trimestre. La *T3* y *T3L* permanecieron bajas hasta bien entrado el tercer trimestre, para luego ir aumentando, pero alcanzaron únicamente el 50% de los niveles del adulto. También encontraron una fuerte correlación entre las concentraciones de TSH y *T4L* que se mantenía hasta el final de la gestación y era independiente de la edad gestacional (46).

Los niveles circulantes de HT fetales están directamente relacionados con la EG. Ante un nacimiento prematuro, el feto se ve privado antes de tiempo tanto del yodo como de las HT maternas, y tiene que hacer frente a sus necesidades a costa de aumentar la secreción por su propio tiroides. Cuanto menor sea la EG, más inmaduro es el tiroides, y menos son las posibilidades de que la síntesis de HT sea suficiente para satisfacer las necesidades del neonato, incluido su cerebro. Este fenómeno se denomina

Hipotiroxinemia Transitoria de la Prematuridad y se considera fisiológico, pero algunos estudios han comprobado su efecto negativo en el desarrollo cerebral cognitivo y motor de los niños que la presentan, planteando la necesidad de tratarlo (47-49).

En el **recién nacido a término**, los niveles de *T4* en el nacimiento están por encima de los niveles normales del adulto. Estos valores, ya elevados al nacer, continúan aumentando y alcanzan un valor máximo durante los tres primeros días de vida. Después disminuyen lentamente durante las primeras semanas, pero permanecen por encima de los niveles del adulto hasta la pubertad. Los niveles de *T3* al nacer están muy por debajo de los niveles maternos y del adulto normal, y durante las primeras horas de vida *T3* sérica aumenta considerablemente; así coincidiendo con el pico postnatal de *T4*, hay un segundo pico de *T3*. En sangre de cordón, los niveles de *TSH* están muy altos y muy por encima de los de sangre materna. Inmediatamente después del nacimiento los niveles de *TSH* continúan elevándose y alcanzan el máximo a los 30 minutos, a continuación disminuyen rápidamente durante las primeras 24 horas y muestran una disminución más lenta en los pocos días siguientes hasta que se alcanzan los niveles normales del adulto (*Figura 1.8*).

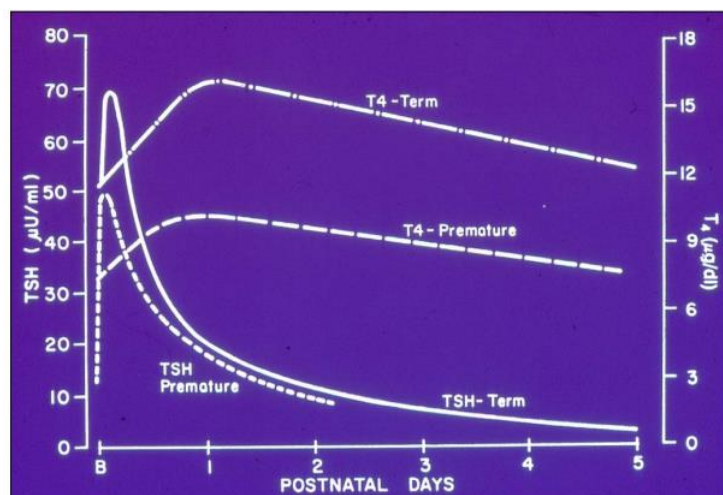


Figura 1.8: Evolución de los niveles de TSH/T4 en los primeros días de vida.

1.2.3 INFLUENCIA DEL YODO EN LA GESTACIÓN:

En la *población gestante* existe un incremento de las necesidades diarias de I, consecuencia de una serie de cambios fisiológicos en el metabolismo del I, como el aumento de la eliminación urinaria, la transferencia desde la circulación materna a la unidad fetoplacentaria y el aumento de los requerimientos por el tiroides fetal a partir de la segunda mitad de la gestación. A su vez, durante la *lactancia* existe una concentración de I en la leche materna (50). Un estudio reciente en nuestro país demuestra la persistencia de DY en este grupo pese a las campañas de suplementación, lo que nos confirma el elevado riesgo de la mujer embarazada/lactante para presentar esta deficiencia (51). Entre 1995-2004 surgieron diversas publicaciones que demostraban la DY en más del 50% de las gestantes (52). Las medidas habituales mediante la promoción del consumo de pescado marino y alimentos ricos en yodo como sal y lácteos resultaron insuficientes para garantizar un estado de yodosuficiencia en gestantes (definido como mediana de yoduria entre 150-249 µg/L (53) por lo que a partir de 2004 el grupo de trabajo TDY-DT recomendó suplementar la dieta de toda embarazada y/o lactante con al menos 150 µg de yodo al día en forma de yoduro potásico (YK) (54). En el año 2005 el Ministerio de Sanidad autorizó la comercialización de suplementos de YK como profilaxis de DY, financiada por el Sistema Nacional de Salud (55).

La DY en la dieta de la mujer embarazada conlleva una hipotiroxinemia materna que afecta negativamente al desarrollo cerebral fetal y que se agrava por el propio hipotiroidismo del feto (56). Existen trabajos que han demostrado un aumento de las tasas de infertilidad y abortos, un incremento de la mortalidad neonatal y de la prevalencia de malformaciones congénitas y niños con bajo peso al nacer, además de alteraciones neurocognitivas, apareciendo el cretinismo como forma más grave (57).

Analizando 2 metaanálisis que incluyen diversos tipos de estudios, se ha llegado a la conclusión que la DY grave, si se produce en niños, reduce el coeficiente intelectual (CI) 12-13.5 puntos de media frente a la población control yodosuficiente (58,59). También se ha demostrado que las formas leve y moderada (yoduria 50-150 µg/L) pueden dar lugar a importantes complicaciones materno-fetales (60).

Los beneficios de la suplementación con YK en gestantes también ha sido evaluada en diferentes publicaciones (61). Los 2 estudios controlados que incluyeron evaluación psiconeurológica demostraron que el YK en fases precoces de la gestación mejora el desarrollo neurocognitivo (62, 63). El tiempo de inicio es un factor crítico, de manera que los beneficios se reducen si se comienza después de la semana 10-20 de gestación y los mismos dependen más del inicio pregestacional de dicha suplementación que de las dosis o formas de incrementar la ingesta del I (64). Una revisión sistemática del año 2012 que analizaba 40 trabajos sobre suplementación yodada, ha clasificado con grado de evidencia indicativo tanto la mejora del estado nutricional y función tiroidea maternas durante la gestación tras YP, como su correlación con la evaluación neurocognitiva de la descendencia hasta los 18 meses (65).

En 2005 la OMS recomendaba una ingesta de yodo de 200 µg/día durante la gestación y de 250 µg/día durante la lactancia (66). A partir de 2007 se incrementaron los valores para la gestante a 250 µg/día (67). No tenemos que olvidar que la mayor fuente de I para el niño es la lactancia materna y se debe promocionar como alimentación exclusiva hasta los 6 meses de vida (9). La Asociación Americana de Tiroides recomienda en 2011 que todas las mujeres de EEUU embarazadas, que lactan o planifican embarazo, ingieran diariamente suplementos dietéticos que aporten 150 µg de I al día (68). Muy recientemente la Endocrine Society ha recomendado que los polivitamínicos prenatales deberían contener entre 100 y 200 µg de I por dosis (69).

Por todo lo comentado se aconseja no sólo la suplementación con YP a la mujer gestante, sino también la promoción de estrategias de Salud Pública, como garantizar la disponibilidad y el consumo de sal yodada en toda la población, para corregir definitivamente la DY en el embarazo y la lactancia.

1.2.4 TRANSFERENCIA DE HT AL FETO Y SU PAPEL EN EL SNC.

Las HT son necesarias para un correcto funcionamiento del cerebro a lo largo de toda la vida. Cuando se produce una disfunción tiroidea durante la vida fetal o perinatal, las alteraciones estructurales y funcionales del SNC pueden ser irreversibles. Los mejores ejemplos son la DY, el HC y la hipotiroxinemia materna. Otra enfermedad tiroidea con lesiones del SNC podría ser el Síndrome de Resistencia a las HT (SRHT), dónde existen alteraciones funcionales de los receptores nucleares.

En todas estas situaciones el daño neurológico se produce en fases cruciales del desarrollo, generalmente intraútero o en el período perinatal. En el HC y en el SRHT es fácil admitir una relación de causalidad entre déficit neurológico y carencia hormonal. Sin embargo, en la hipotiroxinemia o la yododeficiencia maternas era difícil encontrar una explicación debido a la creencia durante décadas, que la placenta de los mamíferos era impermeable a T4 y T3 (70). Así, un feto hipotiroideo se desarrollaría sin estas hormonas toda la gestación y, como con el tratamiento precoz postnatal se previene el retraso mental, se llegó a la conclusión que el cerebro humano no necesitaba las HT hasta el nacimiento para el desarrollo cerebral normal (71).

Esta hipótesis contrastaba con los datos obtenidos en las zonas de DY, donde las manifestaciones clínicas indicaban que el daño al SNC tenía que haberse producido en fases muy tempranas de la ontogénesis, en el primer trimestre del embarazo o hasta la

primera mitad del segundo, cuando la secreción de HT fetales está todavía en su fase inicial (72). Además, el cretinismo neurológico debido a una carencia de yodo materna refleja lesiones del SNC mucho más severas que en HC, ya que incluso cuando este último no es tratado correctamente, no aparece sordera neurosensorial bilateral, estrabismo, diplejía o tetraplejía espásticas. Ante estos hallazgos se tenía que revisar la convicción de que la madre no aporta HT al feto.

Los estudios experimentales en animales en los años 80 demostraron que, contrariamente a lo que se admitía, en tejidos embrionarios de mamíferos hay T4 y T3 desde mucho antes que se desarrolle el tiroides fetal. Se observó que si la rata madre es hipotiroidea, las concentraciones de T4 y T3 en embriones es indetectable. Al comenzar la secreción de HT fetales, la aportación materna persiste hasta el nacimiento, de forma que el feto de la rata a término tiene en los tejidos extratiroideos, hasta una quinta parte de T4 de origen materno (73).

Por lo tanto, en el ser humano existe transferencia de HT maternas hacia el feto durante todo el embarazo. La madre es la única fuente hasta la mitad de la gestación, y la principal durante el resto del segundo trimestre. Este aporte materno se mantiene posteriormente con un papel importante en el desarrollo, pero la hormona sintetizada por el propio feto supone cada vez una fracción más importante de la HT disponible.

- ❖ Durante el *primer trimestre*, el cerebro fetal tiene actividad D2 (74) para obtener T3 a partir de T4. Se ha encontrado T4 en el líquido celómico en concentraciones superiores a las del líquido amniótico, directamente relacionadas con los niveles de T4 circulantes maternos. Durante esta fase, el tiroides materno se encuentra principalmente bajo la influencia de la gonadotropina coriónica, que tiene actividad tirotrópica y aparece elevada (75).

- ❖ En el *segundo trimestre* también se demuestra la presencia de HT en diversos tejidos fetales cerebrales, así como una cierta actividad en los receptores nucleares, que aparecen parcialmente ocupados por la hormona a partir de la semana 18 de gestación.
- ❖ En el *tercer trimestre* comienza la actividad tiroidea fetal, pero se mantiene la aportación materna hasta el nacimiento, hecho crucial para el éxito del cribado.

Desde el punto de vista clínico, nos podemos encontrar ante ***tres situaciones maternofetales distintas***, en cuanto al aporte de HT, que implicarán consecuencias de mayor o menor relevancia (73, 76):

- ❖ Aportación materna HT disminuida, función tiroidea fetal normal: ***HIPOTIROIDISMO o HIPOTIROXINEMIA MATERNOS***. Las concentraciones de HT que llegan al embrión en sus fases iniciales estarían disminuidas. Posteriormente, al comenzar la función tiroidea fetal, existe un incremento compensador de la secreción de T4 y T3, que llega a suplir la carencia inicial de origen materno. Así, en el feto a término, las concentraciones tisulares de HT son normales. El problema es que la glándula fetal es incapaz de almacenar todas las HT sintetizada debido a ese aumento y, por lo tanto, el neonato se encuentra en peores condiciones para hacer frente a las necesidades hormonales que se precisan al nacimiento. Pueden aparecer lesiones cerebrales permanentes.
- ❖ Función tiroidea materna normal, alteración tiroides fetal: ***HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO***. En este caso, la aportación materna de T4 y T3 es suficiente para mitigar, en parte, el hipotiroidismo fetal. La aportación materna de T4 es crucial para el desarrollo cerebral, en el que se mantienen concentraciones de T3 normales, aunque no lleguen a normalizarse en otros tejidos. En cambio, una T3

materna normal, no suple la deficiencia de T3 en el cerebro del feto. Esto es debido a que el cerebro fetal depende completamente de la conversión de T4 a T3 por acción local de la D2, no pudiendo obtener T3 directamente del plasma. Los dos factores protectores del cerebro fetal son, por lo tanto, el aporte de T4 y la activación de la D2 cerebral en respuesta a concentraciones circulantes bajas de T4. El aporte materno de T4 suple únicamente el 20-40% de las necesidades fetales, pero es suficiente para mantener la T3 normal en el cerebro.

❖ Función tiroidea materna y fetal alteradas: *YODODEFICIENCIA CRÓNICA*.

Las madres tienen concentraciones de T4 muy bajas al carecer del oligoelemento esencial para su biosíntesis, aunque las de T3 pueden ser normales. Los embriones y fetos son deficientes en T4 durante toda la gestación y lo van siendo cada vez más en T3. El tiroides fetal no puede compensar la falta de aporte materno, ya que no existe disponibilidad de yodo para síntesis y secreción de T4. La protección cerebral fetal por parte de la T4 materna tampoco existe, ya que ésta es muy baja. Como consecuencia, los tejidos fetales y entre ellos el cerebro, son muy deficientes en T4 y T3 durante fases cruciales del desarrollo cerebral y los neonatos tendrán manifestaciones clínicas severas e irreversibles.

Zoeller y Ravet (2) propusieron que las HT participaban evolutivamente en el desarrollo de diferentes habilidades neurocognitivas específicas. Así, en función del momento en el que se produjera el defecto hormonal, se vería afectada una capacidad u otra. Generalmente, un fallo prenatal de HT (hipotiroidismo materno) contribuye a dificultades en el procesamiento visual, motor y las habilidades visuomotoras, mientras que una insuficiencia neonatal precoz (prematuridad) se asocia con un fallo en las habilidades visuoespaciales. Un defecto más tardío de en el desarrollo postnatal (HC) se relaciona con deficiencias sensoriomotoras y del lenguaje, mientras que si el

hipotiroidismo se extiende aún más en la infancia aparece un lenguaje más pobre, y trastornos en la motricidad fina, procesamiento auditivo, la atención y las habilidades de memoria. Por lo tanto, según el la etapa en la que aparezca el defecto hormonal, se dañará una determinada región cerebral implicada en una habilidad específica, la insuficiencia durante el desarrollo fetal afecta al desarrollo cortical, pero el hipotiroidismo postnatal lo hace sobre el desarrollo del cerebelo (*Figura 1.9*).

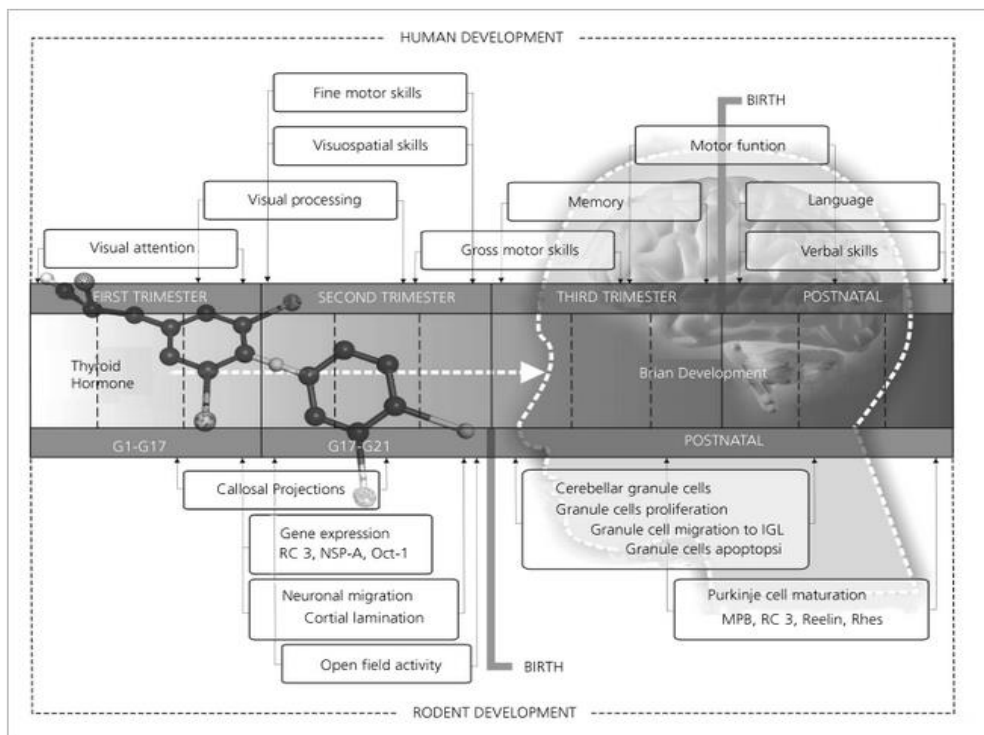


Figura 1.9: Implicación de las HT en el desarrollo del SNC de humanos y roedores (2).

1.3 HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO.

1.3.1 INTRODUCCIÓN:

El HC es una patología especialmente relevante en Pediatría por su potencial *repercusión sobre el cociente intelectual*, dado que las HT son imprescindibles para el desarrollo cerebral durante las etapas prenatal y postnatal. El HC es una de las causas más frecuentes de retraso mental prevenible en el mundo (3).

El principal avance en el diagnóstico y tratamiento del HC ha sido la puesta en marcha de los *programas de cribado neonatal* a partir de la segunda mitad de la década de los años 70. Estos programas permiten el diagnóstico precoz para instaurar el tratamiento lo antes posible y así evitar el retraso mental. El objetivo global, todavía lejos de conseguir, sería que éstos alcanzasen una cobertura del 100% en todas las áreas geográficas.

Gracias al progreso de la *biología molecular*, en los últimos años estamos conociendo muchos trastornos genéticos capaces de producir HC. Estos conocimientos están ampliando la expresión clínica y bioquímica del HC, poniendo de manifiesto una gran variabilidad fenotípica.

Existen numerosas publicaciones sobre HC y múltiples estudios clínicos y epidemiológicos, a nivel prospectivo y retrospectivo. El objetivo de la mayoría es *optimizar* los métodos de cribado con el fin de detectar el máximo de casos posible y evitar el retraso mental mediante *programas de seguimiento* adecuados, tanto a nivel clínico como neurocognitivo.

1.3.2 CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN:

El HC se define como la situación resultante de una disminución congénita de la actividad biológica tisular de las HT.

Desde el punto de vista *etiopatogénico*, el HC se puede clasificar en dos grandes grupos (Tabla 1.3) (77).

❖ El primero se produce por *disminución de la producción hormonal*. En función de la localización del trastorno se divide en:

1. Primario o tiroideo. La causa radica en la propia glándula tiroidea.

2. Central o hipotálamo-hipofisario. La alteración se sitúa:

- Hipófisis (déficit TSH) --> Hipotiroidismo Secundario.
- Hipotálamo (déficit TRH) --> Hipotiroidismo Terciario.

❖ El segundo grupo comprende aquéllas situaciones en las que la producción de HT es normal, pero se encuentra alterada la sensibilidad a ellas. Reciben en conjunto la denominación de *Síndromes de Sensibilidad reducida a las HT* y engloba:

1. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: gen TR β .

2. Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: gen MCT8.

3. Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen SECISBP2.

A su vez el HC puede ser esporádico o hereditario, y desde el punto de vista *evolutivo*, permanente o transitorio.

Tabla 1.3: CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL HC (77).

A) HIPOTIROIDISMO POR DISMINUCIÓN DE PRODUCCIÓN HORMONAL:

I. HC PRIMARIO (TIROIDEO) (HCP):

a) PERMANENTE:

- DISGENESIAS TIROIDEAS: agenesia, hipoplasia, ectopia:
 - Esporádicas
 - Genéticas (excepcionales): genes TSH-R, NKX2.1 y 2.5, FOXE1, Pax8.
- DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEAS: hereditarias (AR)
 - Insensibilidad a la TSH: genes TSH-R, GNAS (PHP Ia) (PHP Ib)
 - Defectos captación-transporte de yodo: gen NIS/S2C5A5
 - Defectos organización del yodo:
 - Defectos tiroperoxidasa: gen TPO
 - Defectos sistema generador H₂O₂: gen DUOX2/DUOXA2
 - Defectos síntesis de tiroglobulina: gen TG. Expresión reducida NKX2
 - Síndrome de Pendred: gen PDS/SLC26A4
 - Defectos de desyodación: gen DEHAL 1

b) TRANSITORIO:

- Yatrógeno: exceso de yodo. Drogas antitiroideas
- Déficit de yodo.
- Inmunológico: anticuerpos antitiroideos. Anticuerpos TBII
- Genético: gen DUOX2.

II. HC HIPOTALAMO-HIPOFISARIO (CENTRAL):

a) PERMANENTE:

- Déficit de TRH: esporádico
- Deficiencia aislada de TSH:
 - Esporádica
 - Genética: genes TRH-R, subunidad β TSH, IGSF1.
- Panhipopituitarismo:
 - Esporádico
 - Genético: genes:
 - POUF1: TSH, GH, PRL
 - PROP1: TSH, GH, PRL, LH, FSH
 - LHX3: TSH, GH, PRL, LH, FSH
 - LHX4: TSH, GH, PRL, LH, FSH, ACTH

b) TRANSITORIO:

- Recién nacido prematuro.
- Recién nacido hijo de madre hipertiroidea con enfermedad de Graves.

B) SINDROMES DE SENSIBILIDAD REDUCIDA A LAS HT:

a) Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: Genes TR α y TR β

b) Defecto del transporte celular de hormonas tiroideas: Gen MCT8/SLC16A2

c) Defecto del metabolismo de hormonas tiroideas: gen SECISBP2 (SBP2)

A) HC POR DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN HORMONAL:

I. HC PRIMARIO:

El 85-90% de los casos son hipotiroidismos permanentes y el resto, transitorios.

a) PERMANENTE:

Puede estar causado por Disgenesias tiroideas o por Dishormonogénesis

❖ DISGENESIAS TIROIDEAS:

Las disgenesias tiroideas (DT) se definen como alteraciones en la morfogénesis de la glándula tiroidea. Son la causa más frecuente de HC permanente (80-90%) y afectan con más frecuencia al sexo femenino (3:1).

En función de los hallazgos gammagráficos y ecográficos, se dividen en:

1. *Agenesia o atireosis*: no se detecta glándula tiroidea.
2. *Ectopia*: la glándula, generalmente hipoplásica, está situada fuera de su lugar habitual, habitualmente sublingual.
3. *Hipoplasia*: tiroidea de tamaño pequeño y normolocalizado.

En un estudio de 549 pacientes españoles de diversas CCAA, las DT representan el 87.2% de los HCP, de los cuales el 45% corresponden a ectopias, el 38.9% a agenesias y el 3.27% a hipoplasias (78).

Existe en pequeño número de casos de DT que no se asocian habitualmente a hipofunción tiroidea. Un ejemplo sería la hemiagenesia (izquierda más frecuente), que no causa síntomas por sí misma y se detecta de manera casual por elevación de los valores de TSH.

En la *etiopatogenia* de las DT se han implicado factores genéticos, ambientales e inmunológicos, aunque responde a un origen multifactorial. No obstante, en la mayoría de los casos, la causa es desconocida.

- Pese a que la mayoría de casos de HCP por DT son esporádicos, cada vez aparecen más evidencias que apoyan la ***hipótesis genética*** en su patogenia.
- Respecto a los ***factores ambientales*** aparece sin dudas la DY como causa de HC tanto permanente como transitorio. Cuando la DY se produce en la gestación puede dar lugar al denominado cretinismo mixedematoso, cuadro clínico grave que se da especialmente en África Central. Se caracteriza por un intenso hipotiroidismo que cursa con retraso mental, retraso de crecimiento y retraso de la maduración ósea. El tiroides no se palpa y en la gammagrafía se observa un tejido tiroideo residual en posición normal.
- La ***enfermedad tiroidea autoinmune materna*** podría ser la causa de HCP permanente, mediante el paso transplacentario de anticuerpos durante la gestación. El mecanismo no está muy definido, pero una hipótesis sería que dichos anticuerpos, en conjunto con otros factores ambientales como infecciones víricas y bacterianas, desencadenaran en el feto y neonato un proceso autoinmune de larga duración contra los antígenos tiroideos, que produce la destrucción de la glándula tiroides.

❖ DISHORMONOGÉNESIS TIROIDEAS:

Las dishormonogénesis (DH) son un grupo heterogéneo de errores congénitos que consisten en el bloqueo total o parcial de los procesos bioquímicos implicados en la síntesis y secreción de las HT. Su expresión

clínica en variable y en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo está presente al nacer y se detecta en los programas de cribado. Constituyen en conjunto el 10-20% del HCP y su herencia, en general, sigue un patrón autosómico recesivo (AR).

En la *Figura 1.10* (77) se muestra el diagnóstico diferencial de las DH, que se basa fundamentalmente en 3 pilares:

- Captación gammagráfica del radioisótopo (I^{131}).
- Respuesta al test de descarga con Perclorato.
- Nivel sérico de TG.

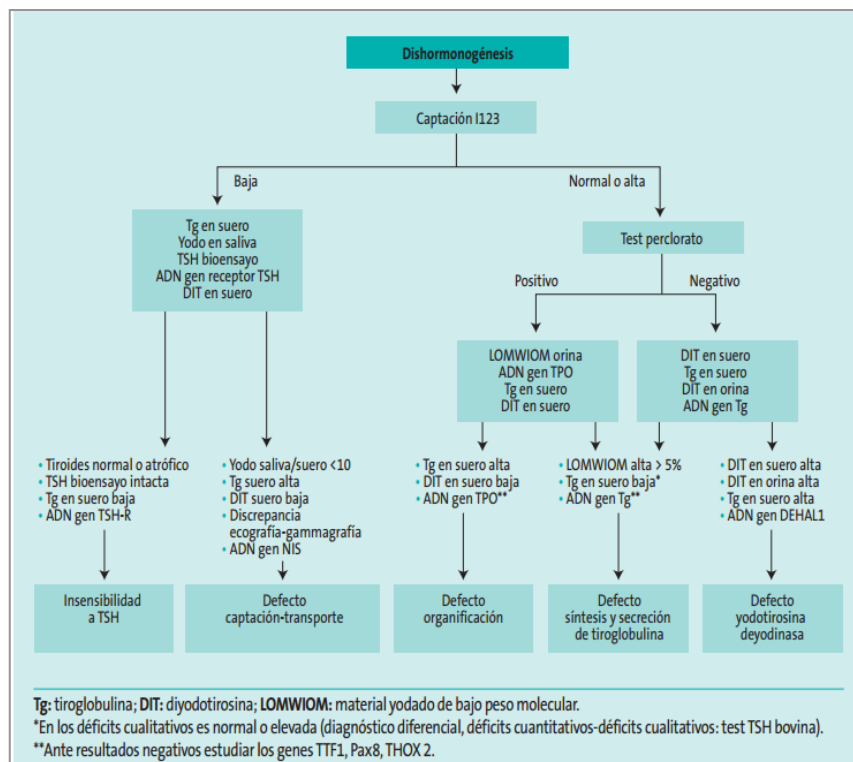


Figura 1.10: Diagnóstico diferencial de las dishormonogénesis (77).

En la glándula tiroides normal el yoduro se organifica rápidamente incorporándose a las yodotirosinas (MIT y DIT), pero existe una fracción pequeña de yoduros inorgánicos intratiroides. La administración de perclorato por vía oral, bloquea de forma competitiva la captación de radioyodo por el tiroides liberando el yodo inorgánico intratiroides, pero no el organificado. El perclorato inhibe la función normal del NIS, compitiendo con el yodo, el cual es desplazado al exterior del tirocito cuando se encuentra como ión yoduro, es decir, cuando no pudo ser organificado. Esta descarga o desplazamiento de yoduro a la circulación sanguínea es la que se pone en evidencia en el *test de perclorato*.

- En los *sujetos normales*, la incorporación del radioyodo a la célula tiroidea cesa tras la administración del inhibidor. Existe cierta pérdida residual por la actividad “acumulada” previa a la administración del inhibidor, por el simple hecho de que el yodo no está como yoduro sino formando parte de yodotirosinas y yodotironinas.
- Cuando la pérdida de radioyodo es del 10-20%, indica que se está acumulando yoduro por un *defecto en la organificación*. La severidad del defecto es proporcional a la magnitud de la descarga del radioyodo. En los *defectos totales (DOYT)* como los defectos de *TPO*, *DUOX* y *DUOXA* la descarga es superior al 90% y en los *defectos parciales (DOYP)* como el síndrome de Pendred superior al 20%.

El diagnóstico definitivo de estos defectos son los estudios moleculares mediante la secuenciación de los diferentes genes.

b) TRANSITORIO:

Se trata de una hipofunción tiroidea que se normaliza en un periodo de tiempo variable según la etiología e intensidad del trastorno. En España representa el 15.9% de los casos detectados por cribado neonatal y supone una incidencia de 1:12.981 (79). La etiología puede ser de origen yatrogénico, por DY, inmunitaria o genética.

❖ YATROGENIA: Exceso de yodo y fármacos antitiroideos.

1. *Exceso de I.* El empleo de productos yodados en la madre durante la gestación o el propio parto pueden producir el denominado “efecto Wolff-Chaikoff”, en el que el exceso de yodo produce inhibición de la yodación de TG, disminución de síntesis de HT y la consiguiente elevación de TSH. Las fuentes del I son diversas: tratamientos maternos con YK o amiodarona en el embarazo, administración de contrastes radiológicos con yodo (amniofotografía o catéteres de alimentación parenteral), o lo más frecuente, el uso perinatal de povidona yodada (Betadine®) como desinfectante, aplicada en la región perianal en el parto, abdomen en la cesárea y curas de cordón umbilical en el RN. Siempre debe tenerse en cuenta la gran diferencia existente entre las cantidades mínimas necesarias de I (200-300 mcg en la embarazada) y las cantidades potencialmente nocivas (1 ml de Betadine® equivale a unos 100000 µg). Es conveniente recordar que el tiroides del RN pretérmino es todavía más sensible al exceso de yodo por su inmadurez.

2. *Fármacos antitiroideos.* El propiltiouracilo, metimazol y carbimazol atraviesan la placenta y pueden bloquear la función del tiroides fetal.

- ❖ DÉFICIT DE YODO: La hipertirotropinemia transitoria está inversamente relacionada con la ingesta de I, por lo tanto su prevalencia varía según las regiones geográficas. Representa una alteración muy frecuente de la función tiroidea, siendo uno de los motivos por los que está aumentando la incidencia global del HCP. El prematuro es especialmente sensible a esta condición por lo que se recomienda siempre una ingesta suficiente de yodo, siendo la mejor alimentación la leche materna.

- ❖ INMUNES: Por el paso transplacentario de anticuerpos en los hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune. Se han implicado anticuerpos antitiroglobulina, antiperoxidasa y bloqueantes del receptor de TSH. La incidencia en EEUU según un estudio piloto de la ciudad de Nueva York se ha estimado en 1:180.000 RN, representando el 2% de todos los casos de HC (80). El grado de elevación del título de anticuerpos se relaciona con la gravedad bioquímica del hipotiroidismo. La glándula tiroides suele aparecer eutópica en la ecografía, mientras que la gammagrafía no capta el radioisótopo si el título de anticuerpos bloqueantes del receptor es elevado, simulando una falsa agenesia.

- ❖ GENÉTICAS: Como alteraciones en DUOX2 o NIS/ SLC5A5.

II. HC HIPOTALAMO-HIPOFISARIO (CENTRAL):

Este tipo de HC se caracteriza por una insuficiencia de síntesis y secreción de HT debido a una estimulación inadecuada del tiroides por la TSH. El tiroides es estructural y funcionalmente normal. Puede deberse a una carencia de TRH, a una TRH de estructura anormal o a una anomalía de los receptores de TRH (hipotiroidismo terciario o hipotalámico) o por una deficiencia cuantitativa o cualitativa de TSH (hipotiroidismo secundario o hipofisario). Su frecuencia estimada es de 1 por cada 20.000-50.000 RN.

Estos casos no son detectados por los programas de cribado que se basan en la determinación única de TSH. Suelen cursar con un hipotiroidismo de carácter moderado, sin afectación sobre el pronóstico mental. Algunos estudios piloto han estimado una mayor incidencia de este tipo de HC e incluso hablan de la posibilidad de retraso mental en algún supuesto. Frecuentemente se asocian con defectos hormonales múltiples.

El test de TRH debería permitir la distinción entre el origen hipofisario e hipotalámico. La ausencia de elevación de la TSH bajo estimulación por TRH indica un fallo hipofisario, una respuesta sostenida o diferida indica un fallo hipotalámico. Pero los resultados muchas veces no son discriminativos y pueden prestar a confusión: algunos hipotiroidismos secundarios pueden conservar algunas células tiotropas estimulables dando una respuesta positiva a la TRH y en casos de hipotiroidismos terciarios prolongados puede haber ausencia de respuesta a una estimulación corta. Por lo tanto, de forma habitual en la práctica clínica, es difícil distinguir claramente un origen hipofisario o hipotalámico.

a) PERMANENTE:

El HC central permanente puede estar causado por déficit de TRH o por déficit de TSH, aislado o combinado con otras hormonas (panhipopituitarismo)

- ❖ DÉFICIT DE TRH: Suele ser habitualmente esporádico. Existen casos de origen genético de origen aislado y descritos recientemente.
- ❖ DÉFICIT DE TSH AISLADO: Causa rara de HC. Esporádico o genético (genes TRH-R, TSH- β e IGSF1)
- ❖ PANHIPOPITUITARISMO: También puede ser esporádico, por alteraciones en el SNC (infecciones, radiaciones, tumores, traumatismos) o genético, por alteración de los genes que codifican los factores de transcripción hipofisarios. Por orden cronológico, en función de la descripción de las primeras mutaciones de estos genes en el ser humano, nos encontramos:
 - POUF1: año 1992.
 - PROP1: año 1998. Causa más frecuente dentro de este grupo.
 - HESX1: año 1998.
 - LHX3: año 2000.
 - LHX4: año 2001.

b) TRANSITORIO:

- ❖ RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO: Es el prototipo de HC central transitorio. Se produce por inmadurez del eje HT-HF-tiroideo.
- ❖ HIJOS DE MADRES CON ENFERMEDAD DE GRAVES (EGB): Es excepcional, ya que lo habitual es un estado de hipertiroidismo por el paso de anticuerpos. La primera descripción aparece en una minoría de niños japoneses de madres con EGB no tratada o mal controlada durante la gestación (81). En un estudio piloto holandés del cribado neonatal, basado en la determinación primaria de T4, se detectaron 15 casos en 2 años señalando una incidencia de 1:33.000 RN (82). El mecanismo etiopatogénico no está bien definido y existen tres posibilidades:
 - Transferencia placentaria excesiva de T4 que inhiba la maduración de las células tirotropas de la hipófisis fetal.
 - Anticuerpos estimulantes maternos que produzcan sobreestimulación del tiroides fetal con elevación de los niveles de T4 fetal e inhibición del desarrollo de las células tirotropas.
 - Anticuerpos maternos que inhiban directamente el desarrollo de las células tirotropas. Esta última situación es difícil de creer porque en ningún caso las madres estaban eutiroideas en el embarazo.

Un estudio reciente ha descrito 5 casos de HC central transitorio en RN hijos de madres con EGB mal controlada. La elevación de las TSH apareció entre los 9 y los 28 días de vida. Todos ellos recibieron tratamiento con LT4 y recuperaron la función tiroidea antes de los 8 meses (83).

El *diagnóstico* del HC central se basa en la orientación clínica, el estudio de laboratorio, las técnicas de imagen y por supuesto, el estudio molecular dirigido (84).

El *tratamiento* del HC central es la administración de LT4, generalmente a dosis más bajas que las empleadas en el HC primario. El parámetro a monitorizar es T4L y el objetivo sería mantenerla en el rango de normalidad de referencia. Por supuesto, en caso de asociación con otros defectos hormonales, éstos deben ser tratados correctamente.

B) SINDROMES DE SENSIBILIDAD REDUCIDA A LAS HT:

En estas situaciones la producción de HT es normal, pero su acción a nivel periférico está disminuida por menor respuesta de los tejidos diana.

❖ SINDROME DE RESISTENCIA A LAS HT. (SRHT)

Se considera una alteración genética por mutaciones en el gen que codifica el receptor de HT, el *gen TRβ*.

Los *signos y síntomas* más característicos del SRHT son bocio, taquicardia, hiperactividad y déficit de atención, retraso de la edad ósea y sordera. Existe gran variabilidad fenotípica y no hay manifestaciones patognomónicas, ya que muchos pacientes alcanzan un estado de eutiroidismo compensado. En otras situaciones pueden coexistir síntomas de hipo e hipertiroidismo.

- Bocio es el signo más frecuente: presente en el 66-95% de los pacientes. El tamaño es variable, pudiendo alcanzar grandes proporciones. Generalmente es difuso, aunque con el tiempo

pueden producirse cambios nodulares. Es muy característica la recurrencia tras cirugía.

- La taquicardia sinusal también es frecuente (33-75%) y su asociación con el bocio pueden confundirlo con la tirotoxicosis.
- A nivel del SNC se han observado: trastornos emocionales (60%), conducta hiperkinética (40%), TDAH (40-60%).
- Alrededor del 30% tienen dificultades de aprendizaje. La cuarta parte de los pacientes presentan un CI inferior a 85, pero el retraso mental franco (CI <60) se encontró sólo en el 3% de los casos (85).
- Las otitis recurrentes son muy comunes en la infancia. Se ha documentado un 10-22% de casos con sordera neurosensorial. (85)
- En cuanto al crecimiento y desarrollo, se ha reportado talla baja en el 18-25% de los pacientes, retraso de la edad ósea > 2 SDS (29-47%) y disminución del IMC (33%)

El curso de la enfermedad también es variable. La mayoría de pacientes alcanzan talla y desarrollo normal, llevando una vida normal a expensas de altos niveles de HT y un discreto aumento de la glándula. En otros, la talla baja y el deterioro intelectual se mantienen. Los síntomas de hiperactividad tienden a mejorar con la edad. El bocio por lo general recurre tras la cirugía. Como consecuencia de ello, algunos de los pacientes con SRHT han sido sometidos a tiroidectomías o a tratamientos con yodo radioactivo.

El *diagnóstico de SRHT* se sospecha ante el hallazgo de niveles de HT elevados con TSH no suprimida. En la primera descripción de mutaciones se

observó que el 85% de los pacientes tenían TSH en valores normales, el 11% ligeramente elevada (8-10 μ UI/mL) y el 4% restante por encima de 10 μ UI/mL. Por lo tanto, la concentración de TSH se encuentra siempre por encima del límite bajo de la normalidad. La *Tabla 1.3* nos muestra el diagnóstico diferencial con otras entidades basándose en el perfil bioquímico. La respuesta al tratamiento también es de alto valor diagnóstico, ya que depende del grado de resistencia. Así se ha demostrado en un estudio de adultos con dosis crecientes de T3 de 50, 100 y 200 μ g/día viendo una supresión central mayor que la obtenida en individuos no resistentes. En cuanto a los tejidos periféricos una estimulación atenuada de SHBG y ferritina y una supresión reducida de TSH, colesterol y CK son compatibles con SRHT (86). El diagnóstico definitivo se basa en los estudios moleculares del gen TR β .

ENTIDAD	TSH	T4L	T3L	rT3
HC PRIMARIO	Alta	Baja/Normal	Baja/Normal	
HC CENTRAL	Baja/Normal	Baja	Baja/Normal	
RESISTENCIA HT	No suprimida	Alta	Alta/Normal	Alta
DEFECTO SLC16A2	No suprimida	Baja	Alta	Baja
DEFECTO SECISBP2	No suprimida	Alta	Baja	Alta
HIPERTIROIDISMO	Suprimida	Alta	Alta	

Tabla 1.4: Diagnóstico diferencial de los síndromes de SRHT (86).

No existe un *tratamiento* específico para corregir el defecto. No debe iniciarse con el objetivo único de corregir los niveles de HT y en ocasiones sólo precisan tratamiento sintomático, como betabloqueantes para corregir la taquicardia. La mayoría de pacientes con resistencia tisular compensada no precisan tratamiento, sólo es necesario en niños, que tienen una reserva tiroidea limitada, y en adultos que han sufrido terapia ablativa. Se debe administrar la cantidad suficiente para normalizar el nivel de TSH, normalmente dosis suprafisiológicas que se incrementan progresivamente. La dosis requerida puede ser alta, llegando a los 1000 µg de LT4 o 500 µg de LT3.

❖ DEFECTO DEL TRANSPORTE CELULAR DE HT: (SLC16A2)

A nivel fisiopatológico el más importante es el transportador MCT8, porque se han descubierto como posibles causas las mutaciones en el gen que lo codifica, el *gen SLC16A2*.

Clinicamente, los varones afectados (herencia ligada al X) son remitidos para estudio por anomalías en el desarrollo psicomotor de aparición temprana. No hay datos de sufrimiento fetal y en la mayoría de los casos la gestación fue normal, aunque está registrado polihidramnios y movimientos fetales reducidos en algún caso (87, 88). La hipotonía axial y las dificultades para la alimentación son los signos característicos más precoces, apareciendo en los primeros 6 meses de vida. La flacidez progresa hacia espasticidad y tetraplejía. La mayoría de los pacientes son incapaces de mantener la cabeza erguida, sentarse, gatear o caminar y desarrollan el habla. Sólo los miembros de tres familias (89) fueron capaces de caminar con una marcha atáxica o

con apoyo y tenía un habla disártrica. Una posible explicación para este fenotipo neurológico más leve sería el hallazgo de una actividad residual (15-37%) de las proteínas MCT8 mutadas (90). Otros síntomas neurológicos reportados son discinesias paraxísticas, convulsiones, nistagmo rotatorio, dificultad para conciliar el sueño con despertares frecuentes, hiperreflexia y clonus (91, 92). La visión y audición son normales. En conjunto, este cuadro clínico se denomina Síndrome de Allan-Herndon-Dudley. Las mujeres portadoras no presentan anomalías neurológicas, aunque existen casos de retraso mental.

El *diagnóstico* se sospecha con el cuadro neurológico. Los datos bioquímicos muestran un perfil tiroideo característico: T3 elevada (más del doble) y niveles bajos de rT3 y habitualmente T4 (la mitad pueden tener cifras normales). La TSH suele estar normal o discretamente elevada, rara vez superior a 6 $\mu\text{UI/mL}$. En algunos estudios de neuroimagen (RMN) se ha observado desmielinización, consecuencia de la atrofia de cerebro, tálamo y ganglios basales (93).

El *tratamiento* es sintomático y muy limitado. Son necesarios más estudios para evaluar la respuesta a dosis suprafisiológicas de LT4.

❖ DEFECTO DEL METABOLISMO DE HT: (SECISBP2)

Los defectos del metabolismo de HT eran todos adquiridos hasta el hallazgo de una mutación en el gen *SECISBP2* (*SBP2*), que codifica una proteína que interviene en los procesos de desyodación de las yodotironinas.

El fenotipo *clínico* global es complejo. Desde la primera descripción en 2005 hasta el año 2011, se han identificado 10 individuos. El fenotipo comprende retraso en el crecimiento (94), diferentes problemas neurocognitivos (95), problemas de audición (96) y alteraciones en el perfil tiroideo. El único adulto con deficiencia de SBP2 que ha sido descrito, presentó a la edad de 35 años infertilidad primaria, fotosensibilidad, debilidad muscular, vasoespasma digital severo, problemas de audición y vértigo rotatorio (97). Tenía antecedentes de retraso en el desarrollo motor y del habla. A los 6 años se habían realizado varias miringotomías a causa de otitis medias recurrentes. Tenía dificultad para caminar y correr en la adolescencia, con genu valgo y rotación externa de la cadera. El desarrollo puberal fue normal pero a los 15 años desarrolló torsión testicular unilateral.

El *diagnóstico* se basa en un perfil tiroideo característico con T4L elevada, T3 baja, niveles normales-altos de rT3 y ligera elevación de la concentración de TSH. Los cultivos de fibroblastos en la piel de las personas afectadas tenían disminuida la actividad enzimática D2. Las concentraciones séricas de selenio y selenoproteína P están disminuidas, Los niveles de IGF-I suelen estar normales y la edad ósea retrasada (98).

El *tratamiento* con Selenio podría beneficiar a estos pacientes, sobre todo en casos graves, pero está en fase experimental y precisa más estudios (98).

En esta clasificación etiopatogénica del HC se ha revisado las formas menos prevalentes. En los próximos apartados nos vamos a referir principalmente al HC primario o tiroideo, por ser la causa más frecuente.

1.3.3 EPIDEMIOLOGÍA DEL HC:

EL HCP es la causa más frecuente de las alteraciones endocrinas del RN. Los programas de cribado han puesto de manifiesto una incidencia de 1 caso por cada 2000-3000 RN vivos.

En líneas generales se reporta una ratio mujer/hombre 2:1 de forma constante en las formas permanentes. No se ha encontrado una explicación clara, pero podría estar relacionado con factores de riesgo autoinmunes. En cuanto a las diferencias raciales, la incidencia parece mayor en la población hispana (1/2000) y en nativos de Alaska (1/700) y mucho menor en personas de raza negra (1/17000). Los RN con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de tener HC (aproximadamente 1/140 RN) (99).

En el año 2007 se publicaron datos de prevalencia de 37 países europeos que osciló de 1/1300 en Grecia a 1/13000 en Estonia. La prevalencia global fue de 1/2709 recién nacidos (100) (*Tabla 1.5*). Los últimos datos de la Asociación Española de Cribado Neonatal (AECNE) reflejan una incidencia de 1/2285 RN desde sus inicios hasta Noviembre de 2013 (79).

Un estudio reciente en EEUU ha observado un incremento de la incidencia de HCP en sus datos del cribado neonatal. En las últimas dos décadas la incidencia ha pasado en la ciudad de Nueva York de 1/3278 a 1/1414 RN, y en los EEUU de 1/4098 a 1/2370 RN (101). Estas variaciones se han relacionado con diversos factores como cambios en el punto de corte del método de cribado, la consiguiente detección de hipotiroidismos transitorios más leves (con tiroides eutópico) y el aumento de otras situaciones de riesgo como DY materna o prematuridad (102).

Table 4 Program statistics for congenital hypothyroidism		Infants screened	Labs	Method ^a	Cut-off mIU/L	Recall rate (%)	Diagnosis confirmed	Prevalence
	Austria	79 022	1	D	15	0.15	27	1:2 927
	Belarus	85 561	1	D	25	0.03	9	1:9 507
	Belgium Flanders	65 466	3	D	15	0.16	16	1:4 092
	Belgium Wallonia	61 994	3	E, R	20–25	0.04	14	1:4 428
	Bosnia-Herzegovina	9 763	1	D	20	0.52	0	
	Bulgaria	65 141	1	D	15	0.11	24	1:2 714
	Croatia	40 273	1	D	n.d.	n.d.	7	1:5 753
	Cyprus	8 421	1	D	12	1.02	5	1:1 684
	Czech Republic	97 664	2	D	15	0.09	33	1:2 960
	Denmark	67 169	1	D	15	0.07	21	1:3 199
	Estonia	13 886	1	F	10	0.17	1	1:13 886
	France	817 388	22	D,R	20–25	0.1	287	1:2 848
	Germany	726 973	15	A, D	15–20	0.13	246	1:2 955
	Greece	106 655	1	R	10	1.2	80	1:1 333
	Hungary ^b	50 756	1	L	20	0.9	23	1:2 207
	Iceland	4 312	1	D	15	n.d.	1	1:4 312
	Ireland	62 000	1	D	10	0.8	23	1:2 696
	Italy	573 323	23	F, R	7	0.9	328	1:1 748
	Latvia	20 340	1	F	10	0.9	6	1:3 390
	Lithuania	29 153	1	E,F	20	0.26	3	1:9 718
	Luxembourg	5 652	1	A	15	0.12	4	1:1 413
	Malta	3 887	1	n.d.	11	8	1	1:3 887
	Moldova ^c							
	Netherlands ^d	194 781	5	A	10	0.34	66	1:2 951
	Norway	57 285	1	D	8	1.45	n.d.	n.d.
	Poland	354 973	8	L	15	0.04	115	1:3 087
	Portugal	108 564	1	D	20	0.06	43	1:2 525
	Russia	1 305 778	48	D	20	0.1–0.2	421	1:3 102
	Scotland	54 612	1	A	8	0.159	19	1:2 874
	Serbia	57 018	1	D	15	0.22	19	1:3 001
	Slovakia	52 293	1	I	10	0.56	15	1:3 486
	Slovenia	18 249	1	D	8	0.75	6	1:3 042
	Spain	452 125	20	A,D	10	0.38	235	1:1 924
	Sweden	101 450	1	D	20	0.033	32	1:3 170
	Switzerland	75 842	2	D	15–25	n.d.	17	1:4 461
	Ukraine	27 099	3	n.d.	20	0.26	8	1:3 387
	Wales	32 097	1	n.d.	5	0.3	18	1:1 783
	Total	5 886 965					2 173	1:2 709

^aMethods:
A = AutoDelfia;
D = Delfia;
E = ELISA;
F = FIA; I = ILMA;
L = LIA; R = RIA.
^bHungary: 2001 data.
^cMoldova : no screening in 2004.
^dNetherlands: primary screening for T₄, TSH in lowest 20%.

Tabla 1.5: Prevalencia HC en Europa año 2004 (100).

1.3.4 HISTORIA NATURAL DEL HC. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las manifestaciones clínicas, resultado de la falta de acción de las HT, afectan a todos los órganos y sistemas. Su intensidad depende de la edad en que se realiza el diagnóstico y se comienza el tratamiento sustitutivo, así como de la gravedad del hipotiroidismo.

- ❖ El HCP tiene escasa expresividad clínica en el *período neonatal*. Únicamente en un 5% de los pacientes atireósicos se sospecha el diagnóstico por sus manifestaciones clínicas. Además, algunos síntomas y signos típicos son inespecíficos y pueden presentarse en niños normales. Por ello, *Letarte et al*

elaboraron un índice clínico basado en la comparación, mediante cálculos logarítmicos, de la sintomatología de 77 niños afectados de HCP con la de 84 controles sanos (103). Se obtiene un valor numérico con puntuación máxima de 13 puntos y se considera sugestiva de HCP superior a 4. Se ha comprobado que más del 90% de niños sanos tienen una puntuación inferior a 2. Otro de los signos típicos del HCP en esta época neonatal es el llanto ronco, aunque no se incluye en el índice clínico de Letarte. Se han estudiado los patrones acústicos del llanto de los RN con HCP en el momento de diagnóstico y después de iniciar el tratamiento encontrando unas frecuencias más bajas que no cambian al iniciar el tratamiento (104). En la experiencia del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza, la puntuación media obtenida en 43 niños diagnosticados por cribado neonatal ha sido de 4.6, lo que confirma la ausencia de manifestaciones en el neonato. En cuanto a la etiología, la mayor puntuación se objetiva en las agenesias (6.0 ± 2.3), siendo significativamente mayor ($p < 0,01$) que las ectopias (3.5 ± 2.3) (77).

- ❖ En el *período del lactante y la edad escolar*, si no se ha realizado el diagnóstico e instaurado tratamiento, aparece un cuadro clínico muy característico con fenotipo peculiar con facies tosca y macrocefalia y retraso de crecimiento y desarrollo con edad ósea muy retrasada. Aparece también de forma precoz un retraso mental que se manifiesta con somnolencia y retraso de las habilidades psicomotoras; en etapas posteriores la intensidad es variable, desde oligofrenia profunda hasta trastornos del aprendizaje (*Figura 1.14*).

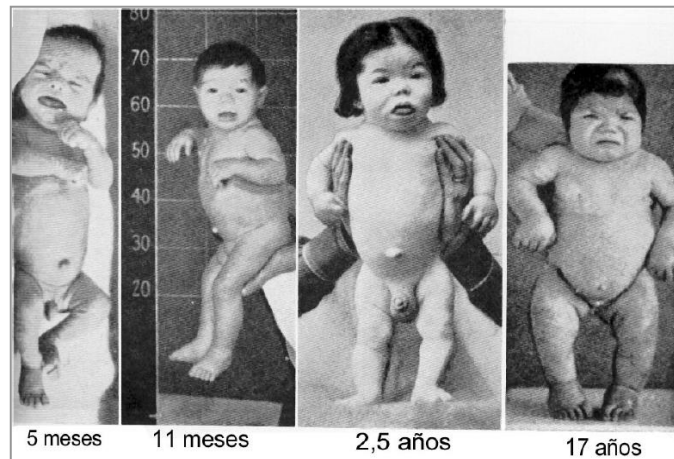


Figura 1.11: Fenotipos clásicos HC sin tratamiento precoz.

(Lawson Wilkins MD, 1966)

En los pacientes con HC existe una mayor frecuencia de **malformaciones congénitas (MC)** que en la población general, oscilando en las distintas series entre el 5.4% y el 20.6%. Las más frecuentemente encontradas son las cardíacas. Un estudio del Registro Italiano de HC (INRICH) reporta una OR superior a la población general en las malformaciones cardíacas (5.5 con IC del 95% de 4.3-7), oculares (5.5 con IC 2.0-11.9), del SNC (2.7 con IC 1.4-4.7), y en la asociación de varias de ellas (2 ó más MC 20.7 con IC 13.3-31.4, 3 ó más MC 7.2 con IC 2.2-20.6). Se postula como causa los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo embrionario del tiroides que acontecen en etapas precoces de la gestación (105). En otro trabajo, se ha descrito una mayor incidencia de MC en los hipotiroidismos transitorios que en los permanentes (14.8% Vs 5.4%), tanto en patología cardíaca (5.7 vs.1,8%) como no cardíaca (6.8 vs 2.7%). Se ha intentado relacionar con la mayor frecuencia de prematuridad y de estrés perinatal en el grupo de los hipotiroidismos transitorios (84). Por todo esto, las últimas recomendaciones de la *European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)* en 2014, en la Guía Consenso para el manejo del HC, indican que en todos los RN con

TSH elevada se debería valorar cuidadosamente la presencia de MC (particularmente cardíacas) y de rasgos dismórficos (106).

A nivel *radiológico*, el HC sin tratamiento conlleva diversas alteraciones consecuencia, entre otros motivos, del retraso de la maduración ósea:

- Disgenesia epifisaria: característicamente en las epífisis distales femorales.
- Alteraciones vertebrales.
- En el cráneo destaca el retraso en el cierre de las suturas y fontanelas.
- Retraso del desarrollo dentario.

En los últimos años, gracias al avance de la *biología molecular* y la caracterización de algunos casos de HC, se aconseja realizar una nueva clasificación, desde el punto de vista clínico, en *sindrómico* y *no sindrómico*, valorando la asociación de MC. Algunos ejemplos podrían ser el Síndrome de Banfort-Lazarus (gen FOXE1) o el Síndrome de Mc Cune-Allbright (defectos proteína G α).

1.3.5 DIAGNÓSTICO PRECOZ. PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL HC:

La ausencia de sintomatología clínica en los niños afectados de HC no permitía su identificación. De esta forma la instauración de un tratamiento precoz se hacía muy difícil y el retraso mental era inevitable. El problema se ha resuelto con los programas de cribado neonatal. Éstos constituyen una actividad preventiva de primer orden y uno de los mayores avances en Medicina del siglo XX, de manera que deben formar parte, indiscutiblemente, de la cartera de servicios de salud pública de cualquier país (107) El cribado neonatal de HC satisface los *criterios clásicos de Wilson-Jungner* para los

programas poblacionales de cribado (108) y recientemente la *US Preventive Services Task Force* los ha recomendado, con un nivel de evidencia “A”, tras una revisión sistemática valorando el coste-efectividad (109).

CRITERIOS DE WILSON Y JUNGNER. (FUENTE: WHO. AÑO 1968)

1. La enfermedad que se quiere detectar tiene que constituir un problema de salud importante.
2. Tiene que haber un tratamiento eficaz.
3. Hay que disponer de los medios apropiados y suficientes para el diagnóstico y tratamiento.
4. La patología buscada debe poder ser detectada en la fase presintomática o al inicio de la clínica.
5. Tiene que haber una prueba válida.
6. La prueba tiene que ser aceptada por la población.
7. La historia natural de la enfermedad tiene que ser conocida.
8. Hay que acordar previamente a quién se considerará enfermo.
9. El coste de la búsqueda de los casos no puede ser desproporcionado con relación al gasto sanitario global.
10. Debe de asegurarse la continuidad de la aplicación.

1.3.5.1 HISTORIA DEL CRIBADO NEONATAL.

David W. Smith publicó, en *Pediatrics* en 1957 (110), una revisión de 128 casos de hipotiroidismo diagnosticados clínicamente entre los años 1935 y 1955. Se concluyó que el retraso mental de estos pacientes, estaba relacionado con la edad de aparición del hipotiroidismo, la severidad del mismo y el retraso del inicio de tratamiento.

Estudios posteriores en los años 70 (111, 112), fueron los primeros que mostraron mejores puntuaciones en el CI de pacientes con HC tratados precozmente (antes de los 3 meses de vida) y empezaron a sugerir la necesidad de herramientas para el diagnóstico precoz, como los programas de cribado neonatal.

Precisamente, fue entre 1971 y 1972, en el Centro Hospitalario de la Universidad de Laval, en la ciudad de Quebec (Canadá), donde los doctores *Dussault* y *Labergue* (*Figuras 1.12*) desarrollaron una técnica de Radioinmunoensayo (RIA) para determinar T4 en sangre seca en papel de filtro, aprovechando las muestras que se utilizaban para la detección precoz de la fenilcetonuria (PKU), ideada por *Guthrie* y *Susi* en el año 1963 (113). El trabajo de estas primeras investigaciones del grupo de Québec no fue aceptado para ser presentado en la Reunión Internacional de la Sociedad de Endocrinología de 1972, ni para ser publicado en diversas revistas científicas de impacto como *Clinical Chemistry* o *The New England Journal of Medicine* por juzgarlo irrelevante; pese a ello un año más tarde, publicaron una editorial sobre la importancia del tema (114). El primer trabajo del grupo de Dussault fue publicado en 1973 en francés (115) y en abril de 1974 se inicia el primer programa masivo de cribado para el HC en Québec, junto con PKU y tirosinemia. Los primeros resultados fueron publicados en *Journal of Pediatrics* (116) y posteriormente se fueron estableciendo otros programas en Nueva Inglaterra, Oregón y Francia. Éste último fue el primer

programa que se comunicó a la sociedad científica en Europa y estaba liderado por *Rochiccioli* (117).

De forma paralela, este mismo grupo canadiense, desarrolló un método de análisis de TSH (118) y otro de TG (119) para sangre seca en papel de filtro, con el objetivo de minimizar el número de falsos positivos.



Figuras 1.12: a) Jean Dussault. b) Hospital de Laval. Québec (Canadá).

En este período comenzaron a surgir diversas controversias en la metodología de los programas de cribado, algunas de las cuales todavía permanecen en debate.

- La primera controversia era sobre el origen de la muestra: suero o sangre de cordón (120) vs sangre seca en papel de filtro al 3º-5º día de vida. Hoy en día parece resuelta a favor del papel de filtro.
- La segunda cuestión planteaba, y todavía plantea, qué metabolito se estudia: T4 vs TSH. Se trata de elegir sensibilidad o especificidad. Cada país utilizaba su metodología propia aunque apareció una clara dualidad continental, analizándose T4 en Norte América (121) y TSH en Europa (122).

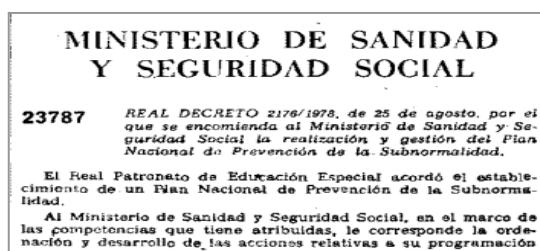
A partir de entonces, los programas de cribado se han ido generalizando al resto de

países desarrollados, hasta tal punto que durante los primeros 25 años de existencia, se ha realizado el cribado a unos 150 millones de RN en todo el mundo, y se han detectado aproximadamente 42.000 casos, resultando así una incidencia global de 1 por cada 3.500 RN.

En *España*, en 1968, se inicia en la Universidad de Granada, el primer programa de detección precoz de metabolopatías. En 1977 el Real Patronato de Educación Especial acordó el establecimiento del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. Tras la publicación del Real Decreto 2176/1978 (123) de 25 de agosto, (*Figura 1.12a*) se encomienda al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la realización y gestión del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. A su vez se propone, a través de la Dirección General de Salud Pública y Sanidad Veterinaria, llevar a cabo diversas acciones tendentes a una prevención inespecífica de la subnormalidad, entre las que destacan el consejo genético, la cartilla de la embarazada y el establecimiento de una red técnica que permita la detección precoz de alteraciones metabólicas del recién nacido (PKU e HC entre otras).

Entre 1978 y 1982 se desarrollan los programas de cribado en la totalidad de las CCAA de nuestro país, tras liderar *Gabriela Morreale* (*Figura 1.12b*) un estudio piloto en 1978 (124). La Comunidad Autónoma de Aragón fue pionera, comenzando el cribado sistemático de HC en Marzo de 1979. Posteriormente se disuelve el Plan Nacional de Prevención y pasan a ser competencia de cada una de las diferentes CCAA, donde se presentan como un programa de salud pública con carácter universal (125). Actualmente existen 18 centros de detección precoz neonatal, localizados en dieciséis Comunidades Autónomas. Los 18 centros nacionales de detección precoz neonatal a están coordinados, desde 1987, por la Comisión de Errores Congénitos del Metabolismo de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (126).

La cobertura del programa ha ido aumentando progresivamente desde un 30.6% en el año 1988, hasta prácticamente un 100% hoy en día. Los datos acumulados de la AECNE a finales del año 2013, reflejan un total de 5.851 casos de HC detectados de los 13.373.304 de RN estudiados (79).



Figuras 1.13: a) Manuscrito del Real Decreto 2176/1978 para gestión del Plan Nacional de Prevención de la Subnormalidad. b) Dra. Gabriella Morreale.

1.3.5.2 COBERTURA GLOBAL DE PROGRAMAS DE CRIBADO NEONATAL.

La cobertura a nivel mundial todavía se mantiene muy heterogénea, de forma que en los países desarrollados podría decirse que es del 100%, pero persisten regiones más desfavorecidas económicamente con porcentajes inferiores al 25%.

- ❖ La cobertura del programa en *Europa* estaba comprendida en el año 2004 entre el 95 y el 105%, excepto algunos países de Europa del Este que todavía estaban en fase de desarrollo del programa (100).
- ❖ En *Norteamérica (EEUU y Canadá)*, países pioneros en la puesta en marcha del cribado, su desarrollo ha alcanzado la plenitud a través de la sanidad pública y privada (107).
- ❖ En la *Región del Pacífico Asiático* nacen anualmente unos 67 millones de niños,

lo que supone la mitad de los nacidos en todo el mundo. Coexisten países de muy diverso tamaño y de muy diferente grado de desarrollo, por lo que la heterogeneidad de los programas de cribado alcanza su máximo exponente (127).

- Países como Australia, Hong-Kong, Japón, Nueva Zelanda, Singapur, Taiwan y Tailandia han alcanzado una cobertura superior al 99%.
 - En las Coreas y Malasia se estimó entre el 94-97%.
 - China y Filipinas se situaban en un 25% y 16% respectivamente.
 - En otros países como Bangladesh, India, Indonesia, Mongolia, Myanmar, Sri Lanka y Vietnam, la cobertura apenas llegaba al 1%.
- ❖ *Latinoamérica* también destaca por su diversidad étnica, demográfica y económica, por lo tanto existen muchas diferencias en los programas de cribado. Cuba fue el primer país que comenzó un programa masivo en 1986. Entre 1986 y 1990 diversos países implantaron programas piloto. Se podrían clasificar en seis grupos, de acuerdo a su organización y cobertura en el año 2005 (128).
- Cuba, Costa Rica, Chile y Uruguay --> 100% cobertura en todos los casos.
 - Brasil, México y Argentina --> 60-80%.
 - Colombia, Paraguay y Venezuela --> Inferior a los grupos anteriores, al tratarse de programas más jóvenes. No se disponen de datos objetivos.
 - Nicaragua y Perú --> programas instaurados entre 2004 y 2006 y la cobertura oscilaba del 4-6%.
 - Guatemala, República Dominicana, Bolivia, Panamá y Ecuador --> carecían

en el año 2005 de programa nacional de cribado y la cobertura era < 1%.

- Otros como Salvador, Honduras o Haití --> en el año 2005 no estaba registrada ninguna actividad de cribado.

❖ *Oriente Medio y el Norte de África* se compone de una veintena de países, la mayoría en desarrollo y pertenecientes a la Liga Árabe. Los datos del 2006 afirman que únicamente tenían instaurado un programa de cribado que incluyera HC cinco países (129):

- Egipto --> Inicio en año 2000 y cobertura aproximada del 75% (1/2020 RN).
- Omán --> Comienza en 2004 (1/2200 RN).
- Arabia Saudí --> Disponible desde 1988 con muestra de sangre de cordón y cobertura del 50% (1/3450 RN).
- Emiratos Árabes Unidos (1998) y Qatar.
- En el resto de países no existían datos o simplemente aparecían estudios piloto , como el caso de Irán.

Los datos aportados son del año 2004 y han ido sufriendo modificaciones relacionadas con la situación político-sanitaria de los países y con los distintos conflictos bélicos acontecidos en los últimos años. En las semanas previas a la finalización de nuestro trabajo se ha publicado una revisión del estado actual de los programas de cribado neonatal a nivel mundial, con datos actualizados en el año 2014. Aquí exponemos las características más llamativas en cuanto al HC (130):

❖ En *Europa* todos los programas de cribado incluyen el HC con una buena cobertura. Existen algunas excepciones como Albania y Kosovo, que en el año

2015 estaban pendientes de comenzar y Azerbaijón, del que no se disponen datos oficiales. La situación de Moldavia es peculiar porque se llevó a cabo entre 1989-1993 y dejó de realizarse; actualmente está planeado reiniciar de nuevo.

- ❖ En *Norteamérica* la cobertura continúa siendo buena.
- ❖ La *Región del Pacífico Asiático* mantiene las desigualdades:
 - o Existen muchos países con un gran número de RN, donde la cobertura es escasa y se basa en programas piloto, considerando el cribado como una medida opcional y sin financiación gubernamental.
 - o Especialmente preocupante es la situación de la India, país con más nacimientos del mundo, donde el cribado no se considera una prioridad de salud y pese a que el porcentaje se ha incrementado en los últimos años, todavía no resulta cuantificable.
 - o Sin embargo, países como China y Filipinas han implementado muchísimo la cobertura en los últimos años llegando hasta el 85 y 65% respectivamente
- ❖ En *Latinoamérica* la situación actual es la siguiente:
 - o Argentina, Brasil y México han mejorado sus tasas de cobertura situándose entre el 80-90%.
 - o Existen varios países con programas de cribado relativamente jóvenes de los que apenas disponíamos datos en el estudio anterior. Estas regiones son las que más han incrementado la cobertura: Nicaragua (2005) y Perú (2012 a nivel público) tenían una cobertura en el año 2004 en torno al 5% y han pasado al 85 y 20% respectivamente. En otros casos la cobertura era inferior

al 1% y han aumentado exponencialmente; son ejemplos Bolivia (2009) 20%, y sobre todo Panamá (2007) 75% y Ecuador (2011) 90%.

- o Sin embargo Guatemala y República Dominicana continúan con cobertura inferiores al 1%.
 - o El Haití, Honduras y El Salvador siguen sin haber datos del cribado para HC.
- ❖ Para finalizar, la condiciones del *Norte y Medio Este de África* también han mejorado sustancialmente. En 2006 únicamente existían datos de 5 países con coberturas variables. Actualmente se dispone registro en más de 15 países y en muchos casos con coberturas superiores al 80-90%. (Emiratos Árabes Unidos, Egipto, Bahrein, Kuwait, Arabia Saudí, Qatar, Omán o Palestina).

Pese a la mejoría que refleja esta última publicación, las desigualdades económicas y sociales persisten en las regiones más desfavorecidas y a nivel global la cobertura en estas zonas continúa siendo baja. Todo ello, se expone en otro estudio reciente, encabezado por los doctores *Ford y Lafranchi* (131), que también aporta datos generales de cobertura e incidencia. Para estimar el porcentaje de la población mundial de RN sometidos a cribado sistemático de HC, llevaron a cabo una búsqueda en Internet (PubMed, Google y contacto directo por correo electrónico) para identificar todos los programas de cribado existentes en todo el mundo. De una población de 127 millones de RN al año, la búsqueda estimó que únicamente en 37 millones de RN (29,3%) se realiza el cribado de HC. Aparecieron, como en estudios previos, claras diferencias por región geográfica: la cobertura en Europa se situaba en el 84,2% de su población de RN, en el continente Americano era del 82,3%, en Oceanía y África del 37,8%, y en Asia del 24,4%. Por el contrario, aproximadamente 90 millones de RN (70,7%) nacieron en un

lugar sin un programa establecido, a pesar de su existencia desde hace más de cinco décadas en los países desarrollados.

Por lo tanto, la mayoría de RN con HC en todo el mundo no se benefician de un diagnóstico y tratamiento precoces, lo que supone un importante incremento del coste económico derivado de este retraso y sus consecuencias. Así, el aumento de la cobertura del cribado neonatal a nivel mundial sigue siendo un notable desafío de Salud Pública. En EEUU, el Programa Regional de cribado metabólico del Noroeste ha realizado un estudio coste/beneficio (132): el precio del diagnóstico por cribado neonatal se valora en 7.71 dólares y con una incidencia aproximada de 1/2000 RN, equivale a un coste anual de 15.400 dólares. En el otro sentido, el gasto sanitario en la vida de los pacientes con HC no diagnosticados y tratados precozmente, se estima en 1.296 millones de dólares en los países desarrollados y valorando únicamente los casos severos. De esta forma, la relación coste/beneficio sería 84:1. Además, si se suponen unos 30.000 casos anuales de HC no identificados y tratados a tiempo, el coste global sería aproximadamente de unos 40.000 millones de dólares.

1.3.5.3 METODOLOGÍA DEL CRIBADO NEONATAL.

El cribado neonatal se hace a todos los RN mediante la toma de una muestra de sangre del talón, que se impregna sobre un papel de filtro absorbente estandarizado (S&S#903). (Figura 1.14) La extracción se realiza partir de las 48 horas de vida (si se hace antes puede haber falsos positivos por la elevación fisiológica de TSH) y antes del quinto día de vida. La técnica es sencilla y se realiza a diario, por lo que es recomendable que se encuentre protocolizada. El análisis bioquímico posterior varía en función del centro donde se realice.

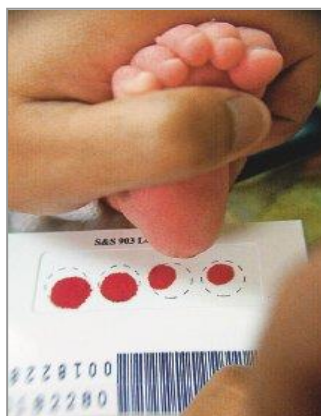


Figura 1.14: Técnica de obtención de la muestra del cribado en papel de filtro.

La detección precoz del HC mediante el cribado neonatal se puede llevar a cabo por tres métodos (133).

- ❖ *La determinación primaria de TSH* es el método más utilizado actualmente en Europa, Japón, Canadá, México, EEUU, así como en la mayoría de países. En España se emplea en 16 de los 18 laboratorios de cribado. Determina los niveles de TSH y, en algún caso, los de T4 total cuando TSH está elevada. Presenta elevada especificidad (99%) y, gracias a los avances tecnológicos, alta sensibilidad (97.5%). Según la última Guía-Consenso de la ESPE, es el test más sensible para detectar HCP (106). Tiene el inconveniente que no detecta los hipotiroidismos centrales (hipotálamo-hipofisarios), los defectos congénitos de TGB ni las elevaciones tardías de TSH, frecuentes sobre todo en RN de bajo peso (< 2500 gramos) y muy bajo peso (< 1500 gramos). La tasa de rellamada es muy baja, del 0.05%, lo que supone 2 niños por cada caso positivo. Puede servir también para controlar el aporte de I en la población, factor que puede ser importante en muchos países europeos que son todavía yododeficientes.

- ❖ *La determinación primaria de T4 total* fue el método utilizado inicialmente en la mayoría de programas de EEUU y Japón. En España no se emplea en la actualidad en ningún centro de cribado. Mide en primer lugar el nivel de T4 y cuando ésta es baja, determina la TSH. Es un método menos específico. El precio y la tasa de rellamada son similares al anterior. Detecta los casos de HC primario cuando T4 está descendida y también identifica los casos de carencia de TGB (1:5.000-10.000) o los hipotiroidismos centrales (1:20.000-50.000). Los programas que cuantifican los valores altos de T4 también tienen la capacidad para identificar a los RN con hipertiroxinemia (1:20.000-40.000). Con este método se pierde la detección de HC primarios con niveles normales de T4, relativamente comunes en Europa. Para asegurar la identificación de estos niños, el punto de corte de T4 para testar la TSH debe estar en el intervalo bajo de la normalidad (percentil 10-20) ya que con un percentil inferior podrían perderse casos con T4 normal y TSH elevada.
- ❖ *La determinación simultánea de T4 y TSH* es un método que permite detectar, tanto el HC primario como el central. La *American Academy of Pediatrics (AAP)* lo postuló en el año 2006 como el método ideal (133), dado que en algún caso el HC central puede causar también retraso mental si no se trata precozmente. Cada vez se incluye en más programas de cribado. En España se utiliza en los centros de Cantabria y País Vasco (incluye RN de Navarra desde finales 2016); en Madrid se mide T4 únicamente cuando TSH supera el nivel de corte. El coste, evidentemente, es superior a los métodos previos. Un programa en Holanda recomienda la determinación de T4, TSH conjuntamente con TGB ya que permite el diagnóstico del HC central, aumenta la detección del HC primario y elimina los falsos positivos ante un posible defecto de TGB.

Han estimado una incidencia de HC central de 1:20000 RN, lo que supone el doble de lo que realmente se creía (134). Existen publicaciones recientes de varios programas en Japón que incluyen este método y han detectado un significativo número de HC centrales, la mayoría con defectos hormonales múltiples y un caso de Síndrome de Prader Willi (135, 136).

Existen varios *factores que asocian una elevación tardía de la TSH* y que justifican la *toma de una segunda muestra*, a los 14 días, para el cribado del HC o la monitorización de la función del tiroides (106, 137, 138):

- Prematuros menores de 32 semanas.
- RN de muy bajo peso: en este grupo se ha evidenciado una gran controversia, algunos aconsejaban una segunda muestra y otros no lo consideraban necesario (139). Las últimas recomendaciones de la Guía-Consenso de la ESPE sí que la recomiendan tanto en los RN de muy bajo peso, como en los de bajo peso.
- RN enfermos o prematuros ingresados en las UCIN.
- Si se ha recogido la muestra dentro de las primeras 24 horas de vida.
- En los nacimientos múltiples, particularmente, los gemelos del mismo sexo (140).
- RN que reciben tratamiento con dopamina o glucocorticoides ya que estos fármacos disminuyen la liberación de TSH (141).
- RN que precisan transfusión o exsanguinotransfusión: si la extracción no puede realizarse antes, debe tomarse una segunda muestra cuando se recuperen (142).
- RN que reciben compuestos yodados: antisépticos, contrastes yodados, amiodarona.

1.3.5.4 ESTRUCTURA DEL CRIBADO NEONATAL DE HC EN ESPAÑA:

La estructura del programa de cribado neonatal en España descansa en tres pilares:

- a) Centros maternos --> Recogen la muestra de sangre.
- b) Centros o Unidades de Detección --> Identifican los casos positivos.
- c) Centros o Unidades de Seguimiento --> Diagnóstico y control de los casos de HC.

a) CENTROS MATERNALES:

Los centros maternos, públicos o privados, tienen la responsabilidad de *extraer la muestra* de sangre a todos los RN, en el momento adecuado y con la calidad precisa. A continuación, deben enviarla a las Unidades de Detección en el menor tiempo posible. Las muestras se obtienen del talón de los RN a las 48-72 horas de vida (siempre antes del 5º día. Los resultados en el cribado dependen, en gran medida, de la calidad de la muestra obtenida.

Existe un **protocolo estandarizado** para la obtención de las muestras de sangre sobre el papel de filtro (143). Se recomienda que la extracción se realice siempre por personal sanitario.

- *Preparación:* Se deben tomar previamente una serie de precauciones como lavado de manos, uso de guantes y empleo de un contenedor rígido y resistente para desechar el material punzante utilizado. Se recomienda, para incrementar el flujo sanguíneo, calentar el lugar de la punción unos 3 minutos con un paño suave hasta una temperatura no superior a 42° C, o alternativamente con un suave masaje.
- *Desinfección:* Limpieza del área con una gasa empapada en isopropanol:agua

(70:30) y dejar evaporar el alcohol. No emplear derivados yodados.

- *Punción e Impregnación de la tarjeta:* Se realiza con una lanceta estéril, de punta inferior a 2.4 mm, en la parte externa del talón. Hay que desechar la primera gota de sangre con una gasa estéril y esperar que se forme una nueva gota para dejarla caer sobre el papel absorbente. Es importante que la sangre se absorba y llene el círculo por completo con una única aplicación en uno de los lados del papel, asegurándose que lo ha traspasado uniformemente. Llenar los círculos restantes de la misma manera.
- *Secado:* La tarjeta se debe dejar secar en una superficie plana horizontal no absorbente, que debe estar seca y limpia, durante unas tres horas a temperatura ambiente (15-22°C), evitando la luz solar directa y la colocación en superficies húmedas y la contaminación con otras sustancias.

Las muestras, correctamente identificadas, deben remitirse dentro de las 24 horas siguientes a la extracción a las Unidades de Detección, con el objetivo de acortar al máximo la edad de inicio de un posible tratamiento.

b) CENTROS o UNIDADES DE DETECCIÓN:

Los laboratorios reciben las muestras, se encargan de comprobar la correcta impregnación de las tarjetas y realizan una selección para separar aquéllas que se consideren inaceptables por mala técnica; en ese caso, tienen que solicitar una nueva muestra, haciendo constar los motivos por los que se rechazan. El resto de las muestras se deben etiquetar según el protocolo establecido en cada centro.

Estas Unidades son las responsables del *procesamiento diario de las muestras*

recibidas y, por tanto, de la detección de los casos positivos, así como de la localización y envío de esos niños a las Unidades de Seguimiento.

Existen actualmente en España 18 Centros de Diagnóstico en las diferentes Comunidades Autónomas (*Figura 1.15*). La Comisión de Errores Metabólicos de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC) comenzó a coordinar estos laboratorios de referencia en el año 1987 (126). Esta misma Comisión puso en marcha el primer programa de evaluación externa de la calidad de los programas de detección precoz del HC en 1989, emitiendo informes mensuales y realizando evaluaciones anuales (144). Hoy en día la AECNE realiza controles internos y evaluaciones externas de la calidad, así como proporciona datos de incidencia (<http://www.aecne.es/calidad.html>) (78).



Figura 1.15: Centros de Cribado Neonatal en España (AECNE 2015).

La detección precoz del HC, se lleva a cabo en la mayoría de los centros (16 de 18) por medición de la tirotrópina (TSH). La técnica empleada es la inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFI®). Basados en los consensos internacionales y considerando la metodología actual disponible, el punto de corte, por encima del cual existe sospecha de padecer la enfermedad, está establecido en $TSH > 10$

$\mu\text{UI/mL}$, aunque en algunos centros, como en la Comunidad de Madrid, se ha empezado a considerar el punto de corte en $> 7 \mu\text{UI/mL}$ desde el año 2012, solicitando en este caso la extracción de una segunda muestra en papel de filtro. También se realiza en este centro, de forma complementaria, la medición de T4T en la misma muestra (DELFIA®), cuando la TSH presenta un valor superior al punto de corte establecido. En el País Vasco y Cantabria se emplea el método combinado (DELFIA®) y se miden simultáneamente TSH y T4T en todos los RN de su área de cobertura. En la Comunidad de Aragón, el cribado neonatal se aplica a todos los RN en los centros sanitarios, tanto públicos como privados, con el objetivo de alcanzar el 100% de cobertura. Este procedimiento forma parte de la cartera de servicios y está regulado por la Orden del 13 de Julio de 2007, del Departamento de Salud y Consumo (BOA número 89, de 27 de Julio de 2007) (145).

El nivel de corte de TSH en el cribado neonatal es un tema de controversia y será abordado en la discusión del trabajo. No obstante, insistimos en que los protocolos y guías actuales lo sitúan en $10 \mu\text{UI/ml}$ (77) (*Figura 1.16*).

- Cuando la concentración de *TSH es inferior a ese nivel de corte ($7-10 \mu\text{UI/ml}$)*, se considera el caso negativo y se comunica la normalidad del resultado por escrito a las familias.
- Los niños con *niveles superiores a $50 \mu\text{UI/ml}$* (según la última guía de la ESPE $40 \mu\text{UI/ml}$ e incluso un estudio reciente de UK habla de $25 \mu\text{UI/ml}$) se consideran positivos y tienen elevada probabilidad de padecer HC. Un estudio indicó que en el 90% de los niños con niveles de $\text{TSH} \geq 50 \mu\text{UI/ml}$, se confirma posteriormente la existencia de la enfermedad (146). Estos casos positivos se remiten de forma urgente a las Unidades de Seguimiento para su confirmación diagnóstica e

instauración del tratamiento precoz.

- *Concentraciones intermedias de TSH entre 10-25/40/50 μ UI/ml* se valoran como resultados dudosos, aunque con posibilidades de que correspondan a un HC. En estos casos se procede a una segunda determinación en papel de filtro y si supera el nivel de corte establecido (7-10 μ UI/ml) se remite también al niño a las Unidades de Seguimiento.

c) CENTROS o UNIDADES DE SEGUIMIENTO:

Estas Unidades constituyen una parte muy importante en los programas de cribado neonatal del HC y son claves para asegurar un *adecuado control evolutivo* de los pacientes de cara a optimizar el tratamiento y conseguir los objetivos (147, 148).

La AAP recomienda que todos los laboratorios que realizan la detección de los casos, deben disponer de manera preferente de Endocrinólogos Pediátricos (E-PED) para el seguimiento (133).

En España, la coordinación del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HC suele recaer en las *Unidades hospitalarias de E-PED*, que constan de (*Tabla 1.6*):

- Un Equipo Multidisciplinar formado por profesionales con experiencia en la patología entre los que se incluyen: psicólogos, radiólogos, especialistas en Medicina Nuclear, cardiólogos, oftalmólogos, electrofisiólogos.
- Un laboratorio hormonal para la medición de las HT.
- Todo ello coordinado por los E-PED, que deben estar a disposición permanente de las Unidades de Detección.

1. Especialistas en Endocrinología Pediátrica con experiencia en esta patología y disponibilidad plena
2. Servicio de Bioquímica, para determinaciones analíticas de confirmación diagnóstica rápida y controles
3. Servicio de Medicina Nuclear (gammagrafía tiroidea inicial urgente)
4. Servicio de Radiología (ecografía tiroidea, maduración ósea)
5. Servicio de Psicología para evaluaciones
6. Hospitalización, Neonatología
7. Relación con información bidireccional con el Pediatra habitual del paciente.
8. Comunicación directa personal con el Centro de Diagnóstico para evaluar resultados y eficacia del Programa
9. Relación periódica con la Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención de la Consejería de Sanidad u organismo responsable del Programa
10. Reuniones de Comité de Expertos para evaluar y mejorar los resultados del programa

Tabla 1.6: Características de las Unidades de Seguimiento de HC (149).

Las competencias de estas Unidades serían la confirmación diagnóstica e instauración del tratamiento lo más precoz posible, la reevaluación diagnóstica y el seguimiento con controles evolutivos, así como la realización de autoevaluaciones periódicas de los resultados obtenidos para mejorar el programa de cribado (*Tabla 1.7*).

1. Confirmar el diagnóstico de HC mediante la historia clínica, exploración y datos analíticos (bioquímicos y de imagen) necesarios, con disponibilidad inmediata de resultados
2. Informar y tranquilizar a la familia, explicar ventajas de detección precoz
3. Iniciar el tratamiento urgente (L-tiroxina) y optimizarlo en controles periódicos para normalizar la función tiroidea
4. Lograr desarrollo neurológico y psicomotor y cociente intelectual en límites normales y evitar comorbilidades
5. Diagnosticar la causa (HC permanente/transitorio)
6. Diagnosticar otras alteraciones congénitas que pudieran asociarse
7. Mantener una información bidireccional con el Centro de Diagnóstico para poder evaluar los resultados y eficacia del Programa
8. Establecer una relación directa y desde el primer momento con el Pediatra habitual del niño, para poder realizar un tratamiento integral y conjunto del mismo.

Tabla 1.7: Fines de las Unidades de Seguimiento de HC (149).

1.3.6 DIAGNÓSTICO DE HC. ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN (Figura 1.16):

Las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los RN con un resultado positivo son sospechosos de padecer HC y se remiten a las Unidades de Seguimiento. Estas unidades son las encargadas de ratificar el diagnóstico mediante el *Estudio de Confirmación*, que comprende varios puntos (77):

1) EVALUACIÓN CLÍNICA:

- *Anamnesis familiar y personal:* indagar la presencia de enfermedades tiroideas y autoinmunes. Conocer la edad y patología gestacional, ingesta de fármacos durante el embarazo o exposición al yodo (antisépticos, contrastes...). Preguntar el tipo de parto, el test de Apgar, si ha existido ictericia, etc.
- Cálculo del *Índice clínico de Letarte*, nombrado con anterioridad. La mayoría de las ocasiones suele resultar normal (< 4 puntos).

2) EVALUACIÓN ANALÍTICA:

Constituye la parte fundamental del Estudio de Confirmación. Se determinan los niveles séricos de T4 libre (T4L) y TSH para valorar el estado funcional del tiroides. La medida de TG, Anticuerpos Antitiroideos y yoduria completan la evaluación y aportan datos para aclarar la etiología.

- *Niveles T4L y TSH:*
 - Si los niveles de T4L y TSH son normales, el diagnóstico es de hipertirotrópinemia transitoria.
 - Si la TSH está elevada y la T4L baja el diagnóstico es de HC primario.
 - Si la TSH está elevada y la T4L es normal, el diagnóstico se corresponde con

hipertirotropinemia o hipotiroidismo compensado, en cuyo caso existe más controversia. El protocolo de la SEEP indica tratar con Levotiroxina (LT4) si la etiología es una ectopia o en caso de tiroides in situ si la T4L está por debajo del percentil 10 y/o la respuesta de TSH tras TRH es superior a 35 $\mu\text{UI/ml}$. Las últimas recomendaciones de la ESPE en 2014 (106) añaden que si la TSH es $>20 \mu\text{UI/ml}$, se debe iniciar el tratamiento, incluso si T4L es normal, pero si la concentración de TSH está entre 6 y 20 $\mu\text{UI/ml}$ en un neonato mayor de 3 semanas de vida con T4L dentro de los límites de la edad, hay que realizar pruebas de imagen para tratar de obtener un diagnóstico definitivo. En este supuesto recomiendan involucrar a la familia en la toma de decisiones y habría dos opciones: iniciar la suplementación inmediatamente llevando a cabo una reevaluación, sin tratamiento, en una etapa posterior, o realizar un nuevo control analítico en 2 semanas sin iniciar el tratamiento.

- El *nivel sérico de TG* es un marcador de presencia o ausencia de tejido tiroideo. Su concentración se correlaciona con la cantidad de tejido tiroideo.
 - En las agenesias verdaderas el nivel es indetectable.
 - En las ectopias puede ser normal o incluso estar elevado.
 - En las DH el nivel varía en función del defecto: disminuido o normal en la insensibilidad a TSH y defecto de síntesis de TG, y aumentado en el resto.
- Los *Anticuerpos Antitiroideos* permiten, en caso de estar elevados, el diagnóstico de un HC transitorio de naturaleza autoinmune.
- La *yoduria* descarta el HC por exceso o defecto de yodo.

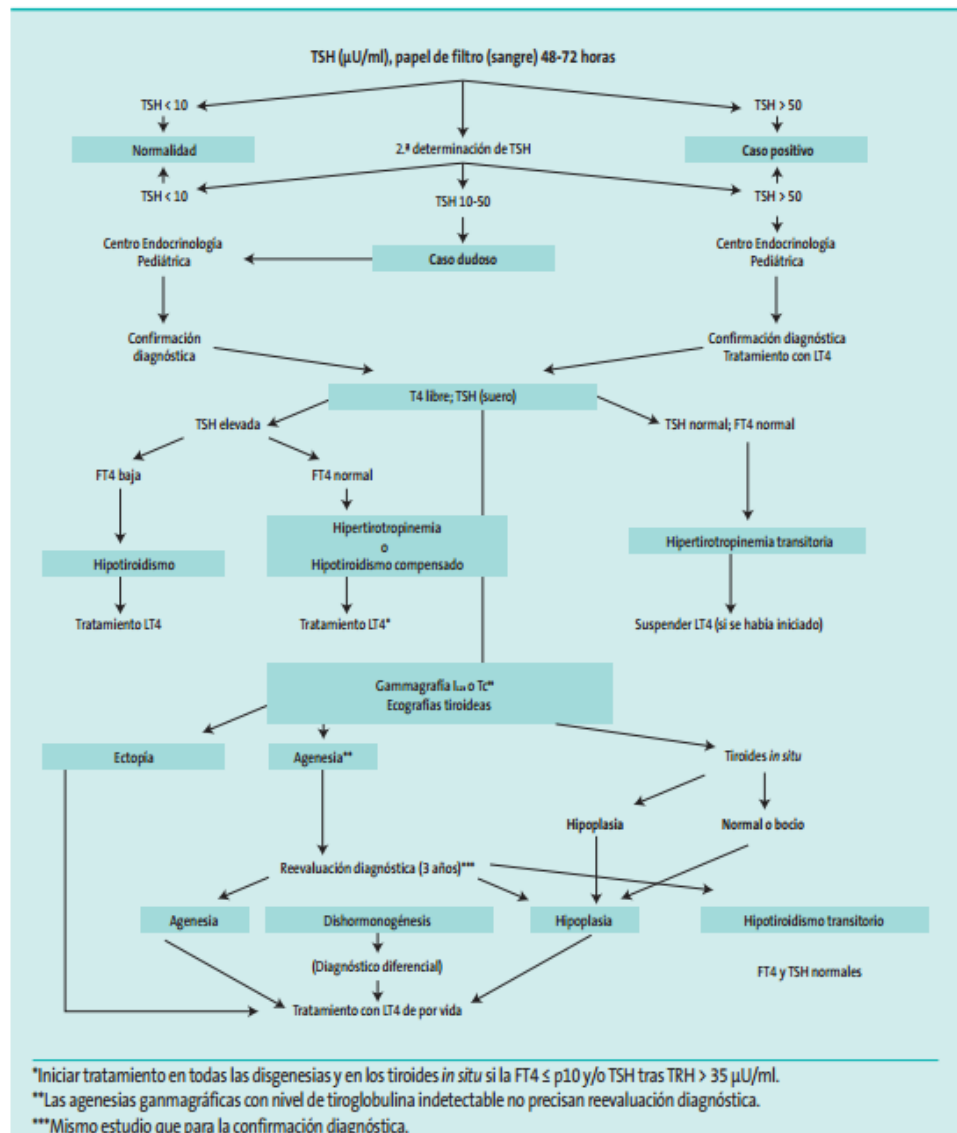


Figura 1.16: Protocolo diagnóstico de HC. Estudio de confirmación (77).

3) EVALUACIÓN RADIOLÓGICA:

Las pruebas de imagen permiten evaluar el tamaño, estructura y localización de la glándula. Por lo tanto, van dirigidas a aclarar la etiología del HC realizando la distinción entre los dos grandes grupos diagnósticos: DT (agenesias, hipoplasias y ectopias) Vs DH (también denominados HC con tiroides "in situ" o "eutópico"). Se utilizan la Gammagrafía y la Ecografía tiroideas.

Toda Unidad de Seguimiento debe disponer sin demora de la realización de la *gammagrafía tiroidea (Tc-99, I-123)*, que es imprescindible para el diagnóstico y para explicar la causa de la alteración de la función tiroidea. La calidad de la imagen con I-123 es mayor a la del Tc-99 ya que la radioactividad del I-123 está concentrada en el tejido tiroideo. El Tc-99 se acumula más en las glándulas salivares y se excreta con la saliva en la cavidad oral, pero tiene las ventajas de ser más accesible y más económico, siendo por tanto el más empleado habitualmente. Para evitar una interpretación errónea, sobre todo en las vistas laterales, se hace que el RN se alimente previo a la prueba para mantener vacías las glándulas salivares. Ninguno de los dos se considera responsable de aumentar la frecuencia de tumores (150). La gammagrafía puede identificar atireosis (ausencia de captación), hipoplasia de una glándula in situ (con o sin hemitiroides), una glándula normal o grande in situ con o sin niveles anormalmente altos de absorción y un tiroides ectópico en cualquier punto a lo largo de la vía de descenso embriológico normal, desde el foramen ciego en la base de la lengua hasta el cartílago tiroides.

En determinadas situaciones, la gammagrafía no demuestra ninguna absorción a pesar de la presencia de un tiroides eutópico: una exposición excesiva al yodo (por ejemplo, a partir de antisépticos yodados), la enfermedad tiroidea autoinmune materna (anticuerpos contra el receptor TSH), una TSH suprimida por el tratamiento con LT4 y mutaciones que inactivan el receptor de TSH y el NIS (151, 152). Por ello, es aconsejable, aunque no urgente, completar el estudio con una *ecografía tiroidea* en los casos de no visualización del tejido tiroideo en la gammagrafía. Así se diferencia el bloqueo de la glándula de una agenesia tiroidea permanente. Estas situaciones son las denominadas "falsas agenesias", en las que se constatan niveles detectables de TG, pero no se ve el tiroides en la gammagrafía.

La glándula tiroides es una estructura superficial de la que se pueden obtener

imágenes por ecografía con un transductor de alta frecuencia Linear Array (10-15 MHz) a una resolución de 0,7 a 1,0 mm. Las imágenes por ultrasonido, realizado en los planos longitudinales y axiales, se pueden utilizar para investigar la ausencia o presencia, valorar el tamaño y la estructura de una glándula in situ. Sin embargo, no siempre puede detectar las ectopias lingual y sublingual (153, 154), aunque el uso del Doppler color facilita la identificación de tejido tiroideo mediante la demostración de incrementos del flujo sanguíneo (155). La ecografía es altamente dependiente del observador, y los radiólogos deben ser particularmente cuidadosos para no confundir los tejidos no tiroideos con una glándula tiroidea displásica in situ (156). El tejido tiroideo es más ecogénico que el músculo pero menos que la grasa. En ausencia de tejido tiroideo en la ubicación habitual, aparecen pequeñas estructuras hiperecóticas en ambos lados de la tráquea, imitando el aspecto de una glándula tiroidea. Los quistes también se han descrito en la fosa tiroidea vacía (157).

Las últimas recomendaciones indican que una *combinación de la gammagrafía y la ecografía tiroideas* en el paciente ayuda a (158, 159):

- Mejorar la precisión diagnóstica
- Identificar una glándula eutópica, que puede ser normal, aumentada o hipoplásica, orientando así las investigaciones diagnósticas adicionales, incluyendo estudios de genética molecular.
- Evitar el diagnóstico incorrecto de atireosis en el contexto de una ausencia de captación en la gammagrafía cuando la ecografía muestra una glándula normal in situ.
- Detectar correctamente las ectopias tiroideas.

La *Tabla 1.8* muestra los patrones de diagnóstico que se encuentran en las DT, DH y algunas formas de HC transitorio cuando se combinan ecografía, gammagrafía y la medición de TG sérica (106).

Defect	Thyroid ultrasound	Thyroid scintigraphy	Serum thyroglobulin concentration
Thyroid dysgenesis			
Apparent athyreosis	No thyroid tissue seen	No uptake	Detectable ($\geq 2 \mu\text{g/l}$)
True athyreosis	No thyroid tissue seen	No uptake	Undetectable
Ectopy	Either no thyroid tissue seen or ectopic tissue seen (especially if in a sublingual or perihyoid location)	Uptake into ectopic gland	Usually ↑ but may be N or ↓
Hypoplasia in situ	Small eutopic gland	Low level of uptake in a normally sited gland	N or ↓
Hemiagenesis	Hemithyroid	Hemithyroid	N
Dyshormonogenesis			
NIS/SCL5A5	Enlarged gland	Uptake absent or ↓↓	↑
Thyroid peroxidase, TPO	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑↑
Dual oxidase 2, DUOX2/dual oxidase 2 maturation factor, DUOX2	Enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Thyroglobulin, TG	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↓↓ or undetectable
Pendred syndrome, pendrin PDS/SCL26A4	Normal/enlarged gland	High level of uptake; positive perchlorate discharge test	↑
Dehalogenase, IYD/DEHAL1	Enlarged gland	Avid uptake; normal perchlorate discharge test	↑
Transient CH			
Acute iodine excess	Normal gland in situ	No uptake	N or ↓
Chronic iodine deficiency	Large gland	Avid uptake	↑
Maternal blocking antibodies	N or small gland	Uptake ↓ or absent	N or ↓
TSH receptor	N or small gland	Uptake ↓ or absent	N or ↓

Tabla 1.8: Diagnóstico de HC primario mediante la combinación de las pruebas de imagen y la TG (106).

4) EVALUACIÓN DE LA MADURACIÓN ÓSEA:

Se realiza mediante la *Radiografía de Rodillas* y calculando la superficie de la epífisis distal del fémur en mm^2 . La epífisis femoral inferior osifica hacia la semana 36 de gestación y la tibial superior hacia la 38. El cuboides del pie hacia la 40. La superficie de estos núcleos de osificación se correlacionan con los niveles de T4L y pueden considerarse, sobretodo el núcleo epifisario femoral inferior, como un criterio de gravedad y antigüedad del hipotiroidismo (160, 161).

$$\text{Superficie epifisaria (mm}^2\text{)} = \pi (L \times l) / 4$$

(L --> diámetro mayor y l al menor del núcleo epifisario)

1.3.7 TRATAMIENTO DEL HC:

Los tres *elementos fundamentales* en el tratamiento del HCP son: iniciarlo precozmente, administrar una dosis inicial adecuada en el RN y conseguir un correcto equilibrio terapéutico mediante un riguroso control evolutivo.

El HCP se trata con *levotiroxina sódica sintética (LT4)* por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas, unos 30 minutos antes de la toma de alimento para no interferir en su absorción. Se recomienda administrarla por la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora. Un estudio reciente en adultos demostró que es tan eficaz la administración al acostarse como por la mañana en ayunas (162). Las formas de presentación por vía oral son dos: comprimidos (25, 50, 75, 100 y 150 µg) y gotas (1 gota = 5 µg), de más fácil administración en RN y lactantes. Los jarabes deben evitarse (163) y los genéricos no son válidos al demostrarse que no son bioequivalentes (164). La biodisponibilidad por vía oral es de 50 a 80%. La absorción puede verse reducida por diversas circunstancias: consumo de algunos alimentos (fórmulas infantiles que contienen soja (165) o semilla de algodón, nueces), procesos digestivos en los cuales se reduce la superficie de absorción (intestino corto, cirrosis hepática), fármacos concomitantes (carbón activado, hidróxido de aluminio, colestेरamina, sulfato y gluconato ferroso, propranolol). Otros fármacos como el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y la rifampicina aumentan el catabolismo de la tiroxina. En los RN con HC está descrita una hipercalcemia durante las primeras semanas de tratamiento con LT4, debida a una hipersensibilidad a la administración de dosis profilácticas de vitamina D (166). Excepcionalmente se precisa tratamiento por vía IV, en este caso la dosis administrada no debe superar el 80% de la dosis vía oral (106).

T3 es la hormona biológicamente activa, pero no hay evidencia de que el tratamiento combinado con LT4 y LT3 sea más beneficioso que únicamente LT4, probablemente debido a la elevada actividad de las desyodasas endógenas, que convierten T4 en T3 (167).

La *dosis inicial* adecuada es aquella que permite normalizar y elevar los niveles séricos de T4 (T4 total > 10µg/dL, T4 libre > 1,5 ng/dL) lo más rápidamente posible (1-2 semanas) y disminuir y normalizar el valor de TSH a 10 µU/ml en el primer mes. Esta dosis es 10-15 µg/kg/día (106, 168). Dosis menores no consiguen estos objetivos. La dosis inicial de LT4 ha sido un tema de controversia a lo largo de los años en el estudio del HC. En los primeros pacientes diagnosticados por cribado neonatal se empleaban dosis de 8-10 µg/kg/día. Desde el año 1990, la AAP (169) y la ESPE (170) recomiendan una dosificación inicial de 10-15 µg/kg/día, constituyendo una de las medidas de optimización de los programas de cribado. Los niños gravemente afectados pueden beneficiarse de la dosis inicial más alta, que conduce a la rápida normalización de los niveles de HT y resulta potencialmente en un mejor desarrollo intelectual (171). El tratamiento con LT4 debe iniciarse lo antes posible. El inicio precoz, dentro de las primeras 2 semanas de vida, se ha demostrado crucial para el desarrollo neurológico y para el logro de un resultado intelectual normal en los niños afectados (172, 173). En la discusión del trabajo seguiremos revisando este apartado de forma más amplia.

Las *dosis de mantenimiento* de LT4 varían en función de la edad y la gravedad del hipotiroidismo. La cantidad necesaria en relación al peso decrece con la edad y debe ser individualizada para cada paciente. Dosis orientativas (µg/kg/día) son las siguientes: 0-1 mes: 10-15; 1-2 meses: 7-10; 3-5 meses: 4-7; 6-12 meses: 4-6; 1-2 años: 4-6; 3-7 años: 3-4; 7-10 años: 3-4; 10-12 años: 2-3; > 12 años: 2. La individualización de la dosis se realiza mediante un exigente control evolutivo, tanto clínico como bioquímico.

El tratamiento adecuado es esencial, pero se debe evitar la *sobredosificación (SD)*, definida como valores séricos de T4L mayores de 2 SDS para la edad y sexo. Existen numerosas publicaciones que hablan sobre los efectos de una infradosificación, pero en la literatura aparecen pocos trabajos relacionados con la SD. En los años 1975 y 1980, los primeros estudios que versaban sobre este tema, relacionaban la SD severa y el estado de tirotoxicosis neonatal con síntomas neurológicos graves, craneosinostosis moderada y retraso intelectual (174, 175). Algunos autores también han asociado los episodios de SD con un incremento de los problemas de comportamiento (176), y un relativo descenso de la masa ósea en el adulto. Se ha estudiado la densidad mineral ósea en niños que fueron tratados con una dosis inicial LT4 de 7,5 a 8,5 mcg/Kg/d sin encontrar diferencias respecto a los grupos control (177, 178). Existen varios estudios muy recientes que reportan un deterioro del CI en aquéllos pacientes que han sufrido episodios de SD, sobre todo en los primeros meses de la vida. *Álvarez et al*, en la Comunidad de Madrid, demuestran que los niños hipotiroideos que han presentado frecuentes episodios de TSH < 0.5 mU/L durante los primeros 6 meses de vida, tienen peores puntuaciones en el CI a los 10 años que el resto (179). A su vez, un estudio prospectivo y longitudinal del grupo Holandés señala que la SD durante los primeros dos años de vida conlleva peor desarrollo cognitivo a los 11 años y su efecto es más perjudicial que la infradosificación (180).

1.3.8 REEVALUACIÓN DIAGNÓSTICA:

La reevaluación del eje tiroideo se indica para revisar el diagnóstico que se realizó en el período neonatal. Se ha demostrado que hasta un tercio de los pacientes con HCP y tiroides eutópico pueden tener disfunción tiroidea transitoria (181). Se realiza, como norma general, a los tres años de edad en todos los casos, excepto en las ectopias y agenesias verdaderas (TG indetectable) que son consideradas como HCP permanente desde el nacimiento. No debe realizarse en una DH confirmada mediante estudios moleculares. Adquiere una particular importancia cuando el diagnóstico inicial tuvo lugar en situaciones de prematuridad o enfermedad grave neonatal (182). También es fundamental ante un defecto de yodo, DH leve o mutaciones heterozigotas en DUOX-2, etiologías que se han relacionado con HC transitorios (183, 184). La reevaluación puede estar indicada más precozmente cuando se sospeche inicialmente un HC transitorio, por ejemplo RN con anticuerpos antiperoxidasa o anti-receptor de TSH detectables en sangre o cuando se demuestre por ecografía un tiroides eutópico y de tamaño normal.

Este proceso de reevaluación se lleva a cabo suspendiendo el tratamiento con LT4 durante un período de 4 a 6 semanas y se procede al mismo estudio que se realiza en la confirmación diagnóstica. Permite establecer el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo entre permanente y transitorio, así como esclarecer la etiología de los permanentes.

En ocasiones, se constatan niveles elevados de TSH próximos a la reevaluación sin haber suspendido LT4, o incluso una simple disminución de la dosis nos muestra un aumento de TSH. En estos casos no es necesario suspender completamente el tratamiento para comprobar la persistencia del HCP. Una estrategia posible sería disminuir la dosis de LT4 un 30% durante 2-3 semanas y luego volver a comprobar la función tiroidea. Si se demuestra un aumento de TSH (≥ 10 mU/l) se confirma, de lo

contrario, podría reducirse la dosis aún más y reevaluar en otras 2-3 semanas (106).

1.3.9 SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Cuando un niño es diagnosticado de HCP en las Unidades de Seguimiento comienza un largo recorrido de revisiones periódicas, que serán más frecuentes en los primeros años. El objetivo del estrecho seguimiento de estos pacientes será conseguir que se conviertan en adultos normales alcanzando una talla final (TF) adecuada a su talla genética y un grado de madurez neurocognitiva y biopsicosocial similar al del resto de la población. Para ello se programan una serie de visitas en la Unidad de E-PED, que coordina y agrupa las valoraciones del resto de profesionales de este equipo multidisciplinar. El control evolutivo va a constar de varias partes:

- 1) Control clínico. Valoración del crecimiento y pubertad.
- 2) Control bioquímico o monitorización analítica (ya la vimos anteriormente)
- 3) Control del desarrollo neurocognitivo. Valoración del CI.
- 4) Otros.

1) CONTROL CLÍNICO:

En el control clínico se buscan signos y síntomas sutiles sugerentes de infradosificación o SD. Incluye la somatometría en cada visita y la evaluación de la edad ósea (EO) anualmente. La velocidad de crecimiento ha de ser normal y las dosis administradas de LT4 han de proporcionar una progresión adecuada de la EO, evitando retrasos y aceleraciones que puedan repercutir negativamente en la TF.

La adhesión al tratamiento influye en el crecimiento y por ello debe promoverse; si se consigue y el tratamiento es adecuado se puede explicar a pacientes y familiares que el crecimiento, pubertad y fertilidad serán normales.

Hasta la fecha, la evidencia científica señala que el crecimiento longitudinal y desarrollo físico de los niños con HCP detectados por cribado neonatal es normal y de buen pronóstico, adecuado a su talla diana familiar (TH) y a su población de referencia. Así lo reflejan los estudios que presentan datos de talla adulta final (185, 186).

Algunos estudios indican que los pacientes pueden tener sobrepeso en la infancia (a partir de los 4 años) y en la edad adulta (187, 188). Éste podría no relacionarse con un inadecuado tratamiento, sino más bien con una tendencia a la sobrealimentación de los padres ante un niño enfermo crónico (185).

El perímetro craneal (PC) puede ser mayor de lo normal, y se normaliza con el tratamiento sustitutivo. El aumento se produce a expensas del cráneo y no del cerebro y puede deberse al diferente impacto que tienen las HT sobre la maduración de la base del cráneo y de la calota (189). Los estudios de imagen del SNC son normales.

La EO, retrasada al principio, se corrige antes de los dos años con el tratamiento adecuado para seguir posteriormente una evolución dentro de la normalidad (190).

El inicio de la pubertad, la edad de la menarquia y el ciclo menstrual son normales (185). La fecundidad habitualmente es normal, excepto en algunos casos de mujeres con HCP severos (191).

2) CONTROL BIOQUÍMICO:

Se lleva a cabo mediante la monitorización de los niveles séricos de T4L y TSH.

La última Guía-Consenso de la ESPE (106), realiza las siguientes recomendaciones:

- Realizar el primer control analítico a las dos semanas de comenzar el tratamiento.
- Los siguientes controles cada 2 semanas hasta la normalización de TSH. A continuación cada 1-3 meses durante el primer año. Entre el año y los tres años se realizan controles frecuentes, cada 2-4 meses. Posteriormente cada 3-6 meses hasta completar el crecimiento.
- Las determinaciones analíticas (TSH y T4L séricas) se deben extraer al menos 4 horas después de la última ingesta de LT4.
- Durante las cuatro primeras semanas el parámetro bioquímico a considerar es el nivel de T4L, dado que durante este tiempo la TSH puede permanecer todavía con niveles superiores al rango normal a pesar de administrarse dosis correctas de LT4. A partir de las cuatro semanas de edad deben tenerse en cuenta tanto los niveles de T4L como los de TSH, aunque este último es más importante y sensible.
- El objetivo del tratamiento es mantener niveles de T4L en el límite alto de la normalidad y una TSH dentro de los límites normales para la edad.
- Cuando se modifica la dosis en un control es conveniente realizar una nueva determinación analítica de cuatro a seis semanas tras el cambio.

3) CONTROL DEL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO:

El principal objetivo de los programas de cribado neonatal es evitar el retraso mental del niño afecto de HC, de forma que alcance su verdadero potencial intelectual y se limite cualquier secuela neuropsicológica, en aras de conseguir una escolaridad normal, una adecuada cualificación profesional y, definitivamente, una óptima integración social.

En este sentido resulta fundamental el papel del *Psicólogo*, que forma parte de la Unidad de Seguimiento multidisciplinar del programa de cribado. Este profesional analiza longitudinalmente el cociente de desarrollo/cociente intelectual (CD/CI) de los niños diagnosticados. Al mismo tiempo intenta detectar precozmente anomalías en áreas parciales (lenguaje, motricidad, etc) que pueden precisar rehabilitación psicomotora o estimulación precoz.

Para la evaluación del CD/CI se recomienda utilizar *escalas estandarizadas reconocidas* y comparar los resultados obtenidos con valores de referencia (192).

Los test más utilizados en nuestro medio son:

- ❖ *Escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de **Brunet-Lezine** (193).*
Esta escala se puede aplicar a los pacientes de 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad.
- ❖ *La escala de McCarthy (194) de aptitudes y psicomotricidad, (MSCA) entre los 3 y 6 años.* Este test, además de obtener un CI, permite hacer un diagnóstico psicopedagógico de niños con problemas de aprendizaje.
- ❖ *La escala de inteligencia de Wechsler para niños, (WISC y WISC-R) (195) entre los 7 y 15 años.* Permite evaluar la capacidad intelectual potencial y efectiva, su interacción con el ambiente y con los métodos de aprendizaje y conocer en qué

medida se ve afectada la capacidad potencial por los factores de personalidad.

Con esta prueba ya se empiezan a estudiar las variables de la personalidad del niño que afectan al rendimiento escolar y al funcionamiento general.

Con un tratamiento precoz y adecuado, la discapacidad intelectual (definida como un CI <70) ha desaparecido en los pacientes con HC, y en la actualidad, el CI medio global se sitúa entre 10 y 30 puntos más alto que antes de los programas de cribado (196). No obstante, algunos pacientes todavía presentan déficits neurocognitivos selectivos, que persisten en la adolescencia y la edad adulta, y pueden ser debidos al período de falta de HT, que empieza intra útero, hasta que se alcanza la situación de eutiroidismo. Estos déficits se refieren a alteraciones en (197, 198):

- ❖ Capacidad visuoespacial.
- ❖ Motricidad fina y coordinación visuomotora.
- ❖ Área del lenguaje y comprensión de vocabulario.
- ❖ Área de la memoria. Por disminución del volumen del hipocampo.
- ❖ Área de la atención. Los pacientes con HC no tienen aumentado el riesgo de TDAH, pero puede tener problemas en la atención sostenida relacionados con episodios de SD en los primeros meses de vida (179) y un procesamiento más lento de la información en los casos más severos (199).

La evaluación del CD/CI de los niños afectados de HC detectados por cribado neonatal han permitido y están permitiendo estudiar y conocer los *factores de riesgo* que puedan estar implicados en el CI. Se podrían definir como factores pronósticos y se clasifican en dos grandes grupos (200):

❖ Factores TIROIDEOS:

- No relacionados con el tratamiento o prenatales: nivel de T4 al diagnóstico, maduración ósea y etiología, es decir, la gravedad del HC.
- Relacionados con el tratamiento o postnatales: dosis inicial LT4, edad de inicio y normalización de T4L/TSH.

❖ Factores EXTRATIROIDEOS: nivel socioeconómico o CI materno.

En la discusión se debate ampliamente sobre estos factores de riesgo. Las secuelas neurocognitivas están relacionadas sobre todo con la gravedad del hipotiroidismo, y dentro de ella el nivel de T4L sérica al diagnóstico es el que influye más negativamente (201, 202). En el análisis de estos factores pronósticos se basan la mayoría de las medidas de optimización de los programas de cribado, que intentan mejorar el CI de los niños afectados para que sea estadísticamente similar al de la población general.

4) *OTROS CONTROLES:*

❖ CONTROL VISUAL Y AUDITIVO.

Incluso después de excluir los pacientes con síndrome de Pendred, se ha observado una mayor prevalencia de déficits auditivos en pacientes con HC que en la población general (188, 203). Si no se realiza un diagnóstico precoz, tendrán efectos muy desfavorables en el desarrollo del lenguaje y por tanto en el rendimiento escolar y social (204). Este deterioro puede ser por la implicación intraútero de las HT en la ontogénesis de la función auditiva coclear (205). También se han descrito problemas de procesamiento visual (188, 206).

Por todo ello, se recomienda repetir las pruebas de cribado auditivo antes de la edad escolar y según sea necesario. También se sugiere la evaluación de los problemas de procesamiento visual (no sólo la agudeza visual) en niños con HC. De esta forma, en muchas Unidades de Seguimiento se indican una exploración oftalmológica y potenciales evocados auditivos al año y a los dos años de edad.

❖ *CONTROL DE LA MASA ÓSEA:*

Las HT ejercen importantes efectos sobre la remodelación ósea. La SD con LT4 conlleva mayor resorción que formación ósea, dando lugar a una pérdida ósea progresiva. El objetivo del tratamiento es mantener al paciente eutiroideo con una concentración de TSH normal. Escasos estudios han evaluado el impacto a largo plazo del tratamiento con LT4 sobre la densidad mineral ósea (DMO). Dos estudios informaron que la DMO en niños y adultos jóvenes con HC está dentro de la normalidad (177, 178), aunque se precisan trabajos más recientes de pacientes tratados con las dosis actuales. Desde la última Guía-Consenso de la ESPE en 2014 (106) se recomienda que los pacientes con HC tratados adecuadamente con LT4 deben consumir entre 800-1200 mg de Calcio al día, idealmente procedentes de fuentes dietéticas, y añadir suplementos únicamente si la ingesta es insuficiente. Es conveniente realizar controles seriados de DMO mediante densitometría ósea.

❖ *SALUD CARDIOVASCULAR Y METABÓLICA:*

Los pacientes con HC tienen mayor riesgo de sobrepeso y, por tanto, de complicaciones metabólicas (188). Además, existe mayor riesgo de MC cardíacas (105, 207). Por estos motivos hay un discreto aumento de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes con HC.

Como medidas preventivas se recomienda monitorizar y vigilar el peso fomentando un estilo de vida saludable, incluyendo la dieta y el ejercicio, así como favorecer la adherencia al tratamiento con LT4. También es conveniente realizar estudio cardiológico al año para descartar malformaciones.

1.3.10 GENETICA DEL HC:

En los últimos años, los avances en biología molecular y la identificación de nuevas proteínas, preferentemente expresadas en células tiroideas, nos han permitido comprender la hormonosíntesis tiroidea y analizar las bases genéticas del HC. Algunos de los genes que codifican para estas proteínas están exclusivamente expresados en tejidos tiroideos. En cambio otros, especialmente los que codifican los factores de transcripción, comparten expresión con otros órganos y tejidos distantes de la región faríngea, origen embriológico del tiroides.

Se han encontrado mutaciones en estos genes en pacientes con diferentes tipos de HC. Sin embargo, pese a los análisis secuenciales enfocados y las intensivas investigaciones, únicamente se identifica la etiología en un pequeño porcentaje, inferior al 10% hasta la fecha. Las posibles causas de este fenómeno podrían ser el desconocimiento de proteínas cruciales para el desarrollo embriológico y la función correcta de la glándula tiroidea madura, la incompleta identificación clínica de algunos subtipos de HC y la falta de reconocimiento de algunas formas sindrómicas de HC, con expresión clínica y bioquímica leves. Pese a ello, el constante avance y desarrollo de técnicas en los laboratorios nos están permitiendo conocer cada vez mejor los fundamentos moleculares y genes implicados en el HC (208). Otra interesante situación es la habitual e inexplicable discordancia entre gemelos monocigóticos, que nos hace

tener en consideración una posible base epigenética, no hereditaria, en el HC (209).

Otro de los motivos por los que resulta importante conocer la genética de las enfermedades en el ***Consejo Genético***, que en este caso debe proporcionar información sobre el riesgo de recurrencia del HC en las familias implicadas, basándose en los antecedentes familiares y la morfología de la tiroides. Cada familia con un niño afectado debe tener acceso a información sobre las dos formas principales de HC (disgenesia y dishormonogénesis) y debe recibir explicación sobre el tipo de herencia y la tasa de recurrencia.

La mayoría de casos de HC primario suelen ser esporádicos, pero hasta el 2% de las DT pueden ser de origen congénito y los defectos de organificación del Yodo son a menudo de herencia recesiva. En las DT tres observaciones nos sugieren una posible base genética: un mayor porcentaje de casos familiares (15 veces mayor) del esperable por casualidad, más anomalías en el desarrollo del tiroides en familiares de primer grado eutiroides y una elevada incidencia de MC extratiroides asociadas (210, 211).

En las *Tablas 1.9, 1.10 y 1.11* se presentan los genes y proteínas implicados en los diferentes procesos de las HT. Los hemos clasificado en tres grupos principales, siguiendo la metodología del Dr. José Carlos Moreno en sus publicaciones (212). Cada grupo incluye los defectos en un determinado proceso tiroideo, desde la ontogénesis de la glándula hasta el mecanismo de acción de las propias HT. A su vez, estas alteraciones originan una etiología concreta dentro de la clasificación etiopatogénica del HC.

- ❖ Desarrollo y diferenciación de la glándula tiroidea --> Disgenesias.
- ❖ Hormonosíntesis tiroidea --> Dishormonogénesis.
- ❖ Transporte y metabolismo de las HT --> SSRHT.

GEN	LOCUS	PROCESO AFECTADO	FENOTIPO CLINICO	HERENCIA
FOXE1	<i>2q12-14</i>	Transcripción genes implicados en la migración del brote inicial tiroideo y de diversos procesos embriológicos de línea media.	Síndrome de Bamforth-Lazarus: HC severo con agenesia tiroidea y paladar hendido, atresia de coanas, pelo ralo. También HC con ectopia y tiroides eutópico.	<i>AR</i>
PAX8	<i>9q22</i>	Transcripción genes implicados en la supervivencia y diferenciación de las futuras células tiroideas en migración.	HC severo con hipoplasia, ectopia, agenesia tiroidea e incluso tiroides eutópico.	<i>AD</i>
NKX2.1	<i>14q13</i>		HC leve-moderado con hipoplasia tiroidea/glándula eutópica y coreoatetosis con/sin distress respiratorio neonatal.	<i>AD</i>
NKX2.5	<i>5q34</i>		HC con ectopia/agenesia tiroidea, asociado en ocasiones con defectos cardíacos (FO, IM)	<i>AD</i>
HHX	<i>10q23.32</i>	Transcripción genes implicados en el reclutamiento, proliferación y supervivencia de las futuras células tiroideas en migración.	Ausencia o hipoplasia del primordio tiroideo (en modelo de ratón frena desarrollo día 9)	-
SHH	<i>7q36</i>	Bilobulación simétrica y correcta localización de la glándula tiroidea.	Hemiagenesia y ectopia del tejido tiroideo (en modelo murino)	-
R-TSH	<i>14q31</i>	Activación de rutas metabólicas específicas del tiroides (proliferación celular postnatal)	HC severo con gran hipoplasia tiroidea. Hipertirotropinemia con tiroides eutópico.	<i>AR</i> <i>AR/AD</i>

Tabla 1.9: Genes y proteínas implicados en el desarrollo y diferenciación de la glándula tiroidea (*Disgenesias Tiroideas*).

GEN	LOCUS	PROCESO AFECTADO	FENOTIPO CLINICO	HERENCIA
SLC5A5 (NIS)	<i>19p13</i>	Transporte de yodo a través de la membrana basal desde el torrente sanguíneo al interior de la célula tiroidea.	HC moderado o severo. Bocio eutiroides. Es muy característico la captación nula de radioisótopos en gammagrafía tiroidea.	<i>AR</i>
TSH-R	<i>14q31</i>	Activación de rutas metabólicas específicas del tiroides (proliferación celular postnatal)	HC severo con gran hipoplasia tiroidea. Hipertiroidismo con tiroides eutópicos.	<i>AR</i> <i>AR/AD</i>
GNAS	<i>20q13</i>	Transducción de señales desde receptores acoplados a proteínas G, para activar la adenil ciclasa.	Resistencia a TSH y/o Osteodistrofia hereditaria de Albright.	<i>AD</i>
TG	<i>8q24</i>	Síntesis de TG, prohormona que actúa como soporte estructural para la síntesis de HT.	HC bociógeno de diferente intensidad. Bocio eutiroides. Ocasionalmente DOYP.	<i>AD</i>
TPO	<i>2p25</i>	Yodación de los residuos tirosílicos de la TG (organificación del yoduro)	HC severo. DOYT. En ocasiones HC transitorio. (DOYP)	<i>AR</i>
DUOX2	<i>15q15</i>	Generación de H ₂ O ₂ en el folículo tiroideo.	HC severo y permanente (DOYT) HC moderado y permanente (DOYP) HC moderado y transitorio (DOYP)	<i>AR</i> <i>AR</i> <i>AD</i>
DUOX42	<i>15q15</i>	Transición desde RE a Golgi, plegamiento y llegada de DUOX2 a la membrana apical del tirocito.	HC leve/moderado y permanente con bocio. HC leve y transitorio (DOYP)	<i>AR</i>
SLC26A4 (PDS)	<i>7q31</i>	Transporte apical del yodo desde el citoplasma del tirocito a la luz folicular.	Síndrome de Pendred: sordera neurosensorial con bocio y/o HC leve-moderado. DYOP.	<i>AR</i>
DEHAL1	<i>6q24</i>	Desyodación de yodotirosinas (MIT/DIT) para el reciclaje intracelular del yodo.	Cribado neonatal para HC negativo. Hipotiroidismo moderado y bocio compresivo. MIT/DIT elevadas en suero y orina.	<i>AD</i>

Tabla 1.10: Genes y proteínas implicados en la hormonosíntesis tiroidea (*Dishormonogénesis Tiroideas*).

GEN	LOCUS	PROCESO AFECTADO	FENOTIPO CLINICO	HERENCIA
THRA	<i>17q11</i>	Interacción de la T3 con su receptor nuclear y transcripción de los genes diana de T3.	Clinicamente similar a HC, pero con un patrón bioquímico diferente: niveles HT en el límite de la normalidad, con ratio T3/T4 alterada y niveles bajos de rT3. (descrito recientemente)	<i>AD/AR</i>
THRB	<i>3p23</i>	Asociación con la T3 nuclear y transcripción de los genes diana de T3.	Síndrome de Resistencia a las HT.	<i>AD/AR</i>
SLC16A2	<i>Xq13</i>	Transporte de T3 y T4 al interior del citoplasma celular.	Síndrome de Allan-Herndon-Dudley Retraso mental grave con hipotonía central, distonía, tetraparesia espástica y epilepsia. Aumento T3L y TSH, leve disminución T4L.	<i>Ligada a X</i>
SECISBP2	<i>9q22</i>	Incorporación de selenocisteína a las desyodinasas (particularmente a D2)	Retraso de crecimiento y psicomotor variable. T4L elevada, T3L baja, rT3 alta/normal y TSH ligeramente elevada.	<i>AR</i>
DIO1	<i>1p32</i>	Desyodación de T4 a T3 en hígado, riñón, tiroides e hipófisis.	No identificado en humanos. Hipertiroidismo eutiroidea, en ratón.	-
DIO2	<i>14q24</i>	Desyodación de T4 a T3 en cerebro, hipófisis, placenta, tejido graso pardo, hígado, riñón, tiroides, corazón y músculo esquelético.	No descrito en humanos (se sospecha resistencia hipofisaria a T3)	-
DIO3	<i>14q32</i>	Desyodación de T4 a rT3 y de T3 a T2 (productos posiblemente inertes) en cerebro, hígado fetal, placenta y vasos sanguíneos.	No hay mutaciones descritas en humanos. Hipotiroidismo asociado a hemangiomas hepáticos gigantes (sobreexpresión DIO3)	-

Tabla 1.11: Genes y proteínas implicados en el transporte y metabolismo periférico de las hormonas tiroideas (*SSRHT*).

2. OBJETIVOS.

2. OBJETIVOS.

Se ha planteado un estudio sobre aspectos epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, neurocognitivos y psicosociales del HC, con los siguientes **objetivos**:

1. Conocer los aspectos *epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos* de los pacientes afectados de HC primario detectados a través del cribado neonatal.
2. Evaluar el *crecimiento, maduración ósea y desarrollo puberal hasta la edad adulta* de los pacientes afectados de HC primario detectados a través del cribado neonatal.
3. Evaluar el *desarrollo neurocognitivo hasta la edad adulta* de los pacientes afectados de HC primario detectados a través del cribado neonatal.
4. Estudiar posibles *factores de riesgo en relación al desarrollo neurocognitivo* de los pacientes afectados de HC primario detectados a través del cribado neonatal y conocer el *impacto de las medidas de optimización del programa*.
5. Conocer el estado en la edad adulta de los pacientes afectados de HC primario detectados a través del cribado neonatal en relación a la situación sociolaboral y familiar.

3. MATERIAL

Y

MÉTODOS.

3. MATERIAL Y METODOS.

Inicialmente se describe la población estudiada y su origen, así cómo se determinan las características principales de nuestro trabajo. En una segunda parte se explicará la metodología empleada en las diferentes variables que han sido objeto de revisión.

3.1 POBLACIÓN ESTUDIADA Y ORIGEN:

El estudio incluye todos los casos de HC, diagnosticados mediante los programas de cribado neonatal desde Abril de 1979 hasta Diciembre de 2011, que han realizado el seguimiento en la Unidad de E-PED del HUMS de Zaragoza hasta Diciembre de 2013.

Siguiendo un criterio temporal, podríamos *dividir la muestra en dos grupos*:

- ❖ *Grupo I:* Comprende los nacidos entre Abril de 1979, fecha en la que se puso en marcha el programa de detección precoz del HC en la Comunidad Autónoma de Aragón, y Diciembre de 1989. Este grupo de **32 pacientes** (8 varones y 24 mujeres) fue el motivo de Tesis Doctoral del Dr. Esteban Mayayo Dehesa, depositada en Junio de 1990. Los datos de estos individuos han sido extraídos fundamentalmente de este trabajo y también de la revisión de los historiales médicos, homogeneizando las distintas variables antropométricas con los estándares actuales.
- ❖ *Grupo II:* Engloba los nacidos desde Enero 1990 hasta Diciembre 2011. Los datos de estos **83 sujetos** (37 varones y 46 mujeres) se han extraído en su totalidad de la revisión de historias siguiendo el protocolo estandarizado del Servicio de Documentación Clínica y Archivos del HUMS.

En la Comunidad Autónoma de Aragón está implantado un programa de cribado neonatal para HC con una cobertura del 100% en la actualidad. El *origen de la mayor parte de nuestra muestra* son precisamente todos los RN en Aragón en el período estudiado, aunque a continuación se explican algunas particularidades.

La estructura del programa de cribado en nuestro ámbito es similar al resto de España y se basa en los tres pilares ya comentados.

a) Centros maternos --> Recogen la muestra de sangre.

El personal sanitario de los todos los centros (públicos y privados) de la Comunidad en los que hay nacimientos, realiza el cribado neonatal a todos los RN mediante la toma de una muestra de sangre del talón, impregnándola sobre un papel de filtro absorbente estandarizado (S&S#903). Actualmente se realiza a las 48 horas de vida y con la calidad suficiente, siguiendo el protocolo estandarizado que ha indicado el Laboratorio de Bioquímica. Las muestras, tras su correcta identificación, se remiten de forma diaria por mensajería a la Unidad de Detección.

b) Centros o Unidades de Detección --> Identifican los casos positivos

La Unidad de Detección de la Comunidad de Aragón y de La Rioja es uno de los 18 Centros de Cribado Neonatal que existen actualmente en España. Se encuentra físicamente en el laboratorio de Bioquímica del HUMS y la responsable directa es la Dra. Yolanda González Irazábal. Esta Unidad lleva a cabo el *procesamiento diario de las muestras recibidas* y, por lo tanto, la detección de los casos positivos. La detección precoz del HC, se lleva a cabo en el laboratorio de inmunoensayo por medición cuantitativa de las concentraciones de tirotropina (TSH). La técnica empleada inicialmente era el radioinmunoensayo (RIA) hasta finales de los años 90 y a

continuación fue sustituida por la inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFIA®), que se mantiene en la actualidad. El punto de corte de normalidad de TSH también se ha ido modificando a lo largo de los años. En **1979** se inicia el programa y se estableció en 25 $\mu\text{UI/mL}$. En **1990** desciende hasta 20 $\mu\text{UI/mL}$. En **1995** se adelanta la obtención de la muestra de sangre de talón de los RN a las 48-72 horas y se vuelve a disminuir el punto de corte de TSH a 10 $\mu\text{UI/mL}$, que se mantiene en la actualidad. Por lo tanto, hoy en día las muestras con valores inferiores a 10 mUI/L se consideran normales y se comunica el resultado por escrito a las familias, mediante correo postal ordinario. Las que están entre 10 y 15 mUI/L (10-20 mUI/mL si son de fuera de Zaragoza) se comprueban con una nueva muestra que se solicita a los padres del RN. Si esta 2ª muestra es superior a 10 mUI/L se remite a la Unidad de Seguimiento y si es menor de dicho valor se considera normal. Las muestras con valores superiores a 15-20 mUI/L se consideran casos positivos y se remiten a la Unidad de Seguimiento lo antes posible.

c) Centros o Unidades de Seguimiento --> Diagnóstico y control de los casos de HC.

La principal Unidad de Seguimiento de Aragón se localiza en la Unidad de E-PED del HUMS. Trabaja como un equipo multidisciplinar y es la encargada de realizar la confirmación diagnóstica, la reevaluación y el posterior seguimiento y control evolutivo. Cuando recibe la llamada del laboratorio de Bioquímica, el caso positivo es valorado de forma urgente por los Endocrinólogos Pediátricos, coordinadores de la Unidad de Seguimiento y que están siempre a disposición de la Unidad de Detección. Generalmente el mismo día de conocer el resultado positivo, se lleva a cabo:

- Una valoración clínica.
- Un estudio bioquímico con TSH, T4L, TG, anticuerpos antiroideos y yoduria.

- Una ecografía y gammagrafía de tiroides.
- Un estudio de la maduración ósea mediante una radiografía de la rodilla.
- El inicio del tratamiento con L-tiroxina en caso de confirmación diagnóstica ó sospecha elevada.

El *seguimiento longitudinal y el control evolutivo* de todos los sujetos se ha realizado periódicamente según el protocolo establecido en nuestra Unidad.

- La primera visita tiene lugar a los 7-14 días tras la instauración del tratamiento precoz, para valorar la sintomatología clínica y sobre todo la normalización de los parámetros bioquímicos (TSH, T4L).
- A continuación, se mantienen controles más frecuentes las primeras semanas y si no existen problemas sobreañadidos, se revisa trimestralmente de forma regular.
- El control finaliza al completar su crecimiento y desarrollo en la mayor parte de los casos, alrededor de los 18-20 años de edad. En algunos pacientes se ha interrumpido el seguimiento por traslado de residencia a otra Comunidad.

3.2 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

El estudio es *descriptivo, longitudinal y retrospectivo*. Se basa en el análisis de *115 casos* de HC diagnosticados mediante el programa de detección precoz, en seguimiento en la Unidad de E-PED del HUMS.

Respecto a la población objeto de estudio, hemos decidido incluir aquéllos que han realizado el control evolutivo en la Unidad de Seguimiento de E-PED del HUMS. Esto supone que *no todos nuestros casos estudiados han nacido en Aragón, y por lo*

tanto, no han sido detectados por el programa de detección precoz de la Comunidad; esta peculiaridad habrá que tenerla muy en cuenta a la hora de calcular una incidencia aproximada. En este sentido, de los 115 pacientes seleccionados, un total de 109 nacieron en nuestra área de influencia y se detectaron en el laboratorio de Bioquímica del HUMS. Los otros 6 pacientes procedían de otras Comunidades y se fueron incorporando a la Unidad de Seguimiento progresivamente (3 casos a los 2 años y los otros 3 a los 3, 5 y 10 años respectivamente). En estos 6 casos, se rescataron los datos del cribado y de confirmación diagnóstica por los informes correspondientes y se incluyeron en nuestro estudio longitudinal una vez incorporados al seguimiento.

Cabe destacar también la *pérdida de algún paciente durante la evolución por traslado de residencia a otra Comunidad*. En este sentido, nos encontramos con 5 pacientes que se trasladaron a los 5 (dos pacientes), 6 (dos pacientes) y 7 años respectivamente. Se han incluido los datos hasta que estuvieron disponibles.

A su vez, resulta importante reseñar la existencia en nuestro ámbito de una segunda Unidad de Seguimiento de E-PED; sita en el Hospital Clínico Universitario y sus casos de HC no han sido estudiados en nuestro trabajo.

No hemos introducido ***ningún criterio de exclusión*** para que la muestra se parezca lo máximo posible a la población general. Otros datos a tener en cuenta es que no hemos tenido ningún *exitus* ni *síndromes polimalformativos graves*. En cambio han aparecido 4 casos de *pequeños para la edad gestacional (PEG)*, según los criterios de los consensos internacionales, que los definen como recién nacidos con peso y/o longitud dos o más desviaciones estándar (DE) (percentil 3) por debajo de la media establecida para su población de referencia, su sexo y su edad gestacional. Uno de ellos presentaba además microcefalia y retraso psicomotor leve en los primeros años de vida.

3.3 METODOLOGIA. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

En los 115 casos objeto de este estudio hemos recogido una serie de datos para su posterior análisis descriptivo y analítico. Los hemos agrupado en varios apartados:

3.3.1 CRIBADO NEONATAL Y DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:

- ***Determinación cuantitativa de TSH en 1ª muestra y 2ª muestra.*** Inicialmente se llevaba a cabo mediante la técnica de *RIA*. En la actualidad se emplea el *Analizador AUTODELFIA* con la metodología de cuantificación DELFIA (Dissociation Enhancement Lanthanide Fluoroimmunoassay). La fluorometría en tiempo retardado es una tecnología que surge con la intención de reemplazar al radioinmunoanálisis y se presenta como una posible alternativa al ELISA.
- ***Sexo y Raza.***
- ***Estacionalidad.***
- ***Lugar de procedencia del sujeto:*** se distingue entre aquéllos que han sido detectados en el laboratorio de Bioquímica del HUMS y seguidos en nuestra Unidad y el resto, que corresponden a los que se diagnosticaron en otros centros y terminaron realizando seguimiento en la Unidad de E-PED del HUMS.
- ***Distribución anual de los casos positivos.*** Inicialmente hemos calculado el *número de casos/año*. A su vez, hemos intentado calcular una *incidencia* estimada con datos procedentes del centro de detección (Unidad de cribado neonatal en el Servicio de Bioquímica del HUMS), que desde el año 2006 registra todos los casos de la Comunidad de Aragón y La Rioja. Para ello disponemos del número total de RN y del número de casos positivos en el

cribado, a continuación revisamos los verdaderos casos de HC y de ahí obtenemos una incidencia real. El período de revisión de estos datos lo hemos prolongado hasta Diciembre del año 2015 para disponer de la incidencia de la última década y que resulte más actual. Estos criterios únicamente han sido utilizados para analizar la incidencia, no para el resto de resultados.

3.3.2. ANAMNESIS:

○ ***Anamnesis familiar:***

- *Talla materna y paterna.* Medición en la consulta de E-PED en el estadiómetro del sistema Harpenden, modelo Holtain. Datos en SDS.
- *Talla diana familiar o Target Height (TH):* calculada por la siguiente fórmula matemática $\rightarrow (talla\ materna + talla\ paterna + 13) / 2$ en varones y $(talla\ materna + talla\ paterna - 13) / 2$ en mujeres. Expresada en SDS. Los estándares de referencia pertenecen al Estudio Longitudinal de Andrea Prader (213).
- *Edad de la menarquia de la madre.*
- *Antecedentes familiares de enfermedades tiroideas.* Primera y segunda rama familiar.

○ ***Anamnesis personal:***

- ***Embarazo:*** Se ha valorado la presencia de *patología gestacional* y la *suplementación materna con Yodo*.
- ***Parto:*** Se ha revisado el *tipo de parto*, la *edad gestacional* en semanas,

el test de *Apgar al minuto y a los 5 minutos*, la necesidad de *RCP* en el RN y la *somatometría al nacimiento*, tanto peso (PRN), longitud (LRN) y PC. Estos últimos parámetros antropométricos expresados también en SDS. Los estándares de referencia son del Estudio Neonatal de embarazos simples y gemelares del HUMS 2001 (214).

- ***Perinatal:*** En este apartado se ha recogido el *tipo de lactancia*, la presencia de *ictericia*, *bocio* u *otra sintomatología* en el período neonatal precoz, generalmente hasta el alta de la maternidad.

3.3.3. PRIMERA VISITA. ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA:

- ***Días de vida del paciente.*** Cuando aparece por primera vez en la consulta de E-PED (Unidad de Seguimiento). Se corresponde con la realización del estudio de confirmación diagnóstica y la instauración del tratamiento con LT4 si precisa.
- ***Antropometría al diagnóstico/primer visita:*** *Peso, Longitud y PC.* Expresados en SDS según los estándares de Andrea Prader (213).
- ***Índice Clínico de Letarte.*** Se obtiene un valor numérico de impacto clínico teniendo en cuenta diferentes signos y síntomas, que se puntúa de la siguiente manera:
 - Problemas de alimentación 1 punto
 - Estreñimiento 1 punto
 - Inactividad 1 punto
 - Hipotonía 1 punto

- Hernia Umbilical 1 punto
- Macroglosia 1 punto
- Piel Moteada 1 punto
- Piel Seca 1.5 puntos
- Fontanela posterior >5 mm² 1.5 puntos
- Facies típica 3 puntos

La puntuación máxima posible es de 13 puntos y se considera sugestiva de HC si es superior a 4. La facies típica, que es el signo más relevante, consiste en una facies tosca con párpados y labios tumefactos, nariz corta con base deprimida y orificios dirigidos hacia delante (103).

○ ***Estudio Bioquímico:***

- *TSH sérica (μUI/mL):* se llevaba a cabo mediante un test de IRMA/RIA (Ensayo Inmunoradiométrico o Radioinmunoensayo) basado en un sistema de anticuerpos monoclonales y policlonales. (*Biocode, Sclessin, Belgium*). En la actualidad el laboratorio emplea un ***Autoanalizador UniCel DxI 800 (Beckman Coulter)*** y la ***metodología CLIA***. El ensayo CLIA ó CMIA es de tipo sándwich, en el cual el antígeno en la muestra del paciente es sometido a la reacción sándwich, entre el anticuerpo covalentemente unido a las partículas paramagnéticas y el anticuerpo marcado con especie quimioluminiscente, produciendo luz cuando se combina con su sustrato.
- *T4 Libre sérica (ng/dl):* inicialmente la técnica empleada para la

medición de T4L sérica en nuestro laboratorio fue el radioinmunoensayo (*RIA Coat A-Count Free T4. DPC, Los Angeles, USA*). Posteriormente se sustituyó por el inmunoensayo (*ELISA*). Actualmente se realiza por la misma metodología que la TSH, el *Autoanalizador UniCel DxI 800 (Beckman Coulter)* y la metodología CLIA.

- *Tiroglobulina sérica y Anticuerpos Antitiroideos*: Actualmente se emplea el Autoanalizador UniCel DxI 800 (Beckman Coulter) y la metodología CLIA.
- **Estudio de la maduración ósea.** Se realiza una *radiografía anteroposterior de ambas rodillas*, con un aparato de foco fino, los pies mirando al cenit y con una distancia entre el foco y la placa de 1 metro. Se calcula la superficie de los núcleos de osificación inferior del fémur (núcleo de Beclar) y superior de la tibia (núcleo de Todd) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Superficie epifisaria (mm}^2\text{)} = \pi (L \times l) / 4$$

(*L* corresponde al diámetro mayor y *l* al menor del núcleo epifisario)

- **Estudios de imagen.** Se ha practicado inicialmente a la mayoría de casos sospechosos una Gammagrafía y una Ecografía tiroideas.
 - *Gammagrafía tiroidea.* Se realiza de forma urgente el mismo día de la 1ª visita en la consulta de E-PED. Se encarga el Servicio de Medicina Nuclear del HUMS. Se basa en la administración endovenosa del radiofármaco pertecnetato ($^{99m}\text{Tc-O}_4^-$) y obtención de la imagen en gammacámara de 20 a 30 minutos después. La dosificación que se inyecta debe calcularse según el peso del niño, siendo la dosis mínima de

10 MBq y la comparativa de adultos de 80 MBq. Se utiliza la tabla de cálculo de dosificaciones pediátricas elaborada por el *Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine*. Las imágenes se obtienen en gammacámara, con el niño en decúbito supino y el cuello hiperextendido. Se utiliza un colimador cónico pin-hole para obtener una buena calidad de imagen. Se obtienen detecciones cervicales anterior y lateral incluyendo la zona mandibular. Los resultados de la gammagrafía tiroidea pueden ser los siguientes (*Figura 3.1*):

- Tiroides bilobulado de localización cervical anterior e inferior, con grado de captación tiroidal respecto al fondo vascular aceptable o moderadamente disminuido. Este patrón gammagráfico es sugestivo de *glándula tiroidea normal*.
- Actividad tiroidea unilobulada o globulosa, localizada en la zona submandibular o en la línea cervical alta: *tiroides ectópico o sublingual*. La captación respecto al fondo indica groseramente el grado de función de esta glándula.
- Ausencia de captación tanto en la zona cervical anterior e inferior como en la línea cervical media alta y en el área submandibular. Indicativo de *agenesia tiroidea o “falsa agenesia”*.

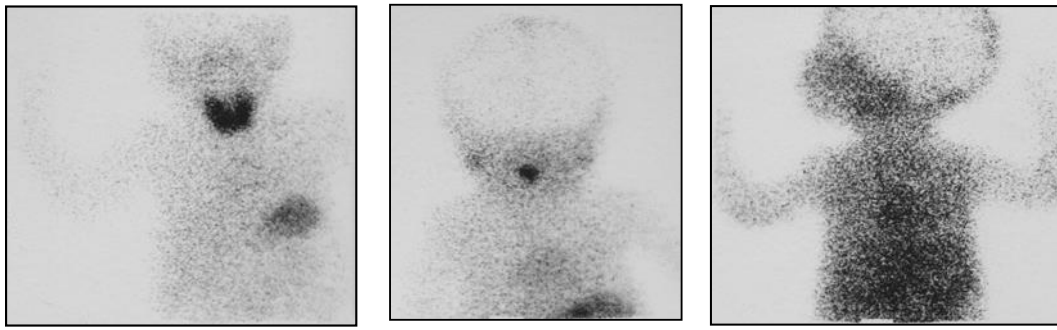


Figura 3.1: Imagen gammagráfica de tiroides normosituado y normocaptante (A), tiroides ectópico (B) y ausencia de captación (C).

De forma práctica, se ha codificado a los pacientes en los siguientes supuestos:

- Tiroides eutópico: normocaptante, hipocaptante (con/sin hemiagenesia) e hipercaptante (avidez por el radiofármaco).
 - Captación radiofármaco en tiroides ectópico.
 - Ausencia de captación.
- *Ecografía tiroidea (Figura 3.2):* Se realiza de forma programada en los días próximos a la primera visita o incluso el mismo día. Se practica en el Servicio de Radiología Infantil del HUMS. La ecografía es la técnica de elección para la evaluación morfológica del tiroides. Se utiliza una sonda lineal de alta frecuencia (7-15MHz) y alta resolución, con disponibilidad de doppler color y doppler espectral, con el fin de valorar la vascularización normal y patológica de la glándula. El tiempo aproximado de la exploración son 10-15 minutos y no es precisa sedación. La ecografía se ha demostrado de gran utilidad en los casos sin captación en

la gammagrafia, ya que distingue los casos de agenesia tiroidea “verdadera” de los casos en los que el tiroides está normosituado pero no es captante (“falsas agenesias”). De la misma manera que en la evaluación gammagráfica, hemos codificado a nuestros pacientes para agruparlos de forma práctica en:

- Tiroides eutópico de tamaño normal, pequeño (con/sin hemitiroides) o grande.
- Tiroides ectópico.
- Ausencia de Tiroides.

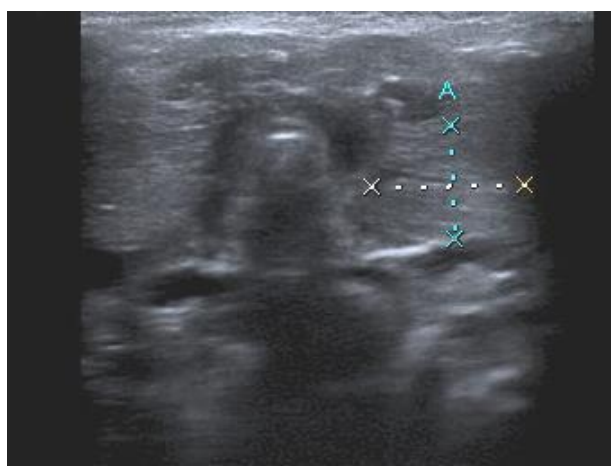


Figura 3.2: Imagen ecográfica de tiroides normosituado y normocaptante.

- **Dosis inicial de tratamiento con LT4.** Valorada en $\mu\text{g/Kg/día}$.

3.3.4 SEGUIMIENTO Y CONTROL EVOLUTIVO:

El niño diagnosticado de HC, entra en un programa de estrecho seguimiento en la consulta de E-PED, con visitas regulares trimestrales o cuatrimestrales. Durante todo este control evolutivo, se monitorizan los siguientes parámetros:

1. Clínica: signos y síntomas de hipotiroidismo.
2. Auxología y maduración ósea. Desarrollo de la pubertad.
3. Analítico: determinaciones bioquímicas de TSH/T4L.
4. Dosificación de LT4.
5. Evolución neurocognitiva y desarrollo psicomotor: estudio del CD/CI.
6. Aparición de comorbilidades asociadas.

En nuestro trabajo se ha registrado y comparado longitudinalmente y con la población de referencia los datos de los pacientes en determinadas edades, seleccionadas de la siguiente manera.

- Primer año → Trimestralmente (3, 6, 9 y 12 meses).
- Segundo año → Semestralmente (18 y 24 meses).
- A partir de aquí las visitas anuales hasta los 15 años.
- Edad adulta: 18 años de edad (todos los casos habían completado su crecimiento y desarrollo a esta edad).

Se han considerado los valores más próximos a cada edad cronológica (EC) referida. La EC se expresa en edad decimal según las tablas de Tanner (215).

En el seguimiento, además de las visitas seriadas, también se han tenido en cuenta dos momentos importantes, cómo son la normalización de los parámetros bioquímicos tras el inicio del tratamiento con LT4 y la reevaluación diagnóstica.

1. ***Normalización de los valores de TSH y T4L séricas*** tras iniciar el tratamiento.

Se considera normal según los valores de referencia (216). Se ha cuantificado en días.

2. La ***Reevaluación Diagnóstica*** se ha realizado en todos los casos excepto las ectopias y agenesias verdaderas. En la mayor parte se ha llevado a cabo a los 3 años de EC. Se ha suspendido/disminuido el tratamiento sustitutivo con LT4 durante 4-8 semanas y posteriormente se han realizado las determinaciones bioquímicas de TSH y T4L. Hemos registrado las siguientes variables:

- *TSH y T4L séricas tras la retirada del tratamiento.*
- *Si se ha reiniciado o suspendido LT4.*

A continuación pasamos a describir las variables registradas y la metodología empleada en cada uno de los apartados que estudiamos en el seguimiento de nuestros pacientes.

1. Antropometría. En cada una de las EC indicadas previamente, se ha registrado y comparado la longitud/talla, el peso y el PC de cada individuo. Los valores se presentan en SDS y la población de referencia es la del Estudio Longitudinal de Andrea Prader del año 2002 (213). Las determinaciones han sido realizadas por el personal sanitario, previamente instruido, en las consultas de E-PED del HUMS. Las condiciones han permanecido idénticas y siempre en el horario de mañana, entre las 9:00 y las 13:00 horas.

- *Longitud/Talla:* durante los dos primeros años de vida se ha medido la *longitud* en decúbito supino con un infantómetro del sistema Harpenden, modelo Holtain (*Figura 3.3*). A partir del segundo año de vida la medición de la *talla* se hace en ortostatismo con un estadiómetro del sistema Harpenden, modelo Holtain (*Figura 3.4*).

- El *infantómetro Harpenden* tiene una tabla rígida horizontal y un tope para los pies firmemente montado en dos rieles guía con correderas, a lo largo de la escala de medición. Este dispositivo está provisto de un registrador con sistema de rodamiento mediante bolas de libre movimiento y carro que funciona a través de una palanca de presión constante. La amplitud va de 300 a 910 mm, el contador mide en milímetros y la lectura es directa hasta la última unidad. *Técnica de medida:* La medición del infante se realiza en decúbito supino con el niño desnudo sobre la tabla

rígida horizontal. Son necesarias dos personas para llevar a cabo una correcta medición. Una persona sujeta la cabeza, colocando las palmas de las manos sobre los pabellones auriculares, los pulgares sobre ambos parietales y los dedos restantes en la región occipito-temporal, manteniendo la cabeza ligeramente estirada en contacto con el soporte fijo, de modo que el plano de los ojos quede perpendicular al techo. La segunda persona mantiene la pierna izquierda en extensión completa y hace avanzar el tope móvil hasta apoyarlo en el talón del niño, leyendo la máxima longitud.

- El *estadiómetro Harpenden* está compuesto por una tabla rígida vertical y otra tabla rígida horizontal, que sirve de tope. De la misma forma que el infantómetro, está provisto de un registrador con sistema de rodamiento mediante bolas de libre movimiento, que aseguran un desplazamiento extremadamente suave y una lectura exacta. La amplitud va de 600 a 2100 mm, el contador mide en milímetros y la lectura es directa hasta la última unidad.
Técnica de medida: La talla se mide en bipedestación, con el niño desnudo o en ropa interior. El sujeto debe permanecer inmóvil, apoyando los talones, las nalgas y el occipucio en el soporte vertical. Los maléolos tibiales internos deben estar juntos, pero si existe genu valgo, las rodillas deben estar juntas y los maléolos separados. Los brazos deben estar caídos con naturalidad a lo largo del cuerpo y con las palmas de las manos mirando hacia el cuerpo. La cabeza se coloca de forma que el borde inferior de la órbita y el

margen superior del orificio del conducto auditivo externo se encuentren en el mismo plano horizontal y paralelo al suelo. En ese momento se coge la cabeza del niño con ambas manos, se aplica una ligera presión hacia arriba sobre ambas apófisis mastoides y se coloca el tope móvil sobre el vertex. El tope móvil de directamente la medida en milímetros. Este estiramiento disminuye los efectos posturales.



- *Peso*: se han utilizado básculas modelo *Seca*. En menores de 2 años se emplea un pesabebés (balanza horizontal) con sensibilidad de 10 gramos y se pesa al niño desnudo. Para los mayores de 2 años una báscula con sensibilidad de 100 gramos y el sujeto se pesa desnudo o con ropa interior, situándose de pie y de frente al eje central de la báscula en el punto medio de la plataforma.
- *Perímetro cefálico (PC)*: se ha efectuado su medida con una cinta métrica de material inextensible, milimetrada, estrecha y flexible. Las referencias han sido la glabella y bordes supraorbitarios en la parte anterior y el perímetro máximo del occipucio en la parte posterior. La tensión de la cinta debe ser capaz de aplastar el pelo contra el cuero cabelludo.

2. ***Maduración Ósea***: Se ha estudiado mediante radiografías de la mano y muñeca izquierdas. Se ha comparado el estado madurativo de los diversos huesos del carpo, las epífisis falángicas, cubital y radial con los estándares radiográficos del atlas de *Greulich y Pyle (G&P)*, obtenido de niños normales norteamericanos (217). En función del estado de maduración ósea hemos podido pronosticar el crecimiento y compararlo con la TH, expresándolo en las siguientes variables.

- *Pronóstico de crecimiento (Px C)*. El cálculo se ha realizado mediante los datos propios de talla del estudio de Andrea Prader y en función de la edad ósea (EO) se determina el porcentaje de crecimiento que se ha efectuado hasta el momento. Se ha estimado anualmente desde el primer años de vida hasta completar el crecimiento. Expresado, como el resto de variables, en SDS.

- *Relación TH-PxC.* Hemos calculado la diferencia entre las SDS del PxC y la TH con la siguiente fórmula $\rightarrow \text{PxC} - \text{TH}$.

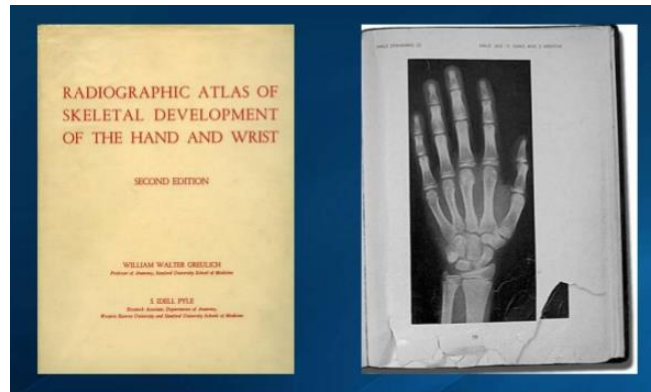


Figura 3.5: Atlas de Greulich y Pyle (G&P). 1959.

3. **Determinaciones Bioquímicas.** Se ha registrado en cada una de las visitas los valores séricos de TSH ($\mu\text{UI/mL}$) y T4L (ng/dL), que han permitido un control hormonal para ajustar el tratamiento. En caso de existir en el intervalo entre ambas EC registradas varios valores, se ha realizado la media de los mismos.
4. **Dosificación LT4.** Expresada en $\mu\text{g/Kg/día}$. En caso de existir en el intervalo entre ambas EC registradas alguna variación extrema de la dosificación, se ha realizado la media de la misma.
5. **Evolución neurocognitiva y desarrollo psicomotor.** El estudio longitudinal del desarrollo psicomotor e intelectual de estos niños se ha llevado a cabo por la Psicóloga Dra. Beatriz Puga en el Centro Andrea Prader de Zaragoza, mediante entrevista personal dirigida y estructurada. El resultado del CD/CI se ha expresado tanto en SDS como en puntuación numérica. Los valores de referencia de normalidad empleados se han extraído de una población de niños

sanos de Zaragoza. Para llevar a cabo el estudio se emplean diferentes test o escalas, adaptadas a la edad del niño.

- *Escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de **Brunet-Lezine** (193).* Desde los 0 a los 2 años. Calcula el CD que reemplaza al CI en estas edades. Se computa a través de los resultados obtenidos en cuatro áreas:

- Control postural, motricidad --> tono muscular y motricidad general.
- Coordinación psicomotriz --> manipulación y motricidad fina.
- Lenguaje.
- Sociabilidad --> relaciones personales y sociales.

Consta de dos partes; una experimental, que es la aplicación de las pruebas por parte de psicólogo y otra de preguntas a la madre, que informa de las condiciones sociales y aspectos del desarrollo del niño. Esta escala se ha registrado a los 12 y 24 meses de edad y la duración media ha sido unos 30 minutos.

- *La escala de McCarthy (194) de aptitudes y psicomotricidad (MSCA)* desde los 3 a los 6 años. Contiene 18 test independientes que evalúan las aptitudes del sujeto en diferentes áreas importantes. Los test han sido clasificados en seis escalas:

- Verbal.
- Perceptivo-Manipulativo.
- Numérico.
- General cognoscitivo.

- Memoria
- Motricidad.

Se ha registrado anualmente de los 3 a los 6 años y la duración media ha sido de 60 minutos.

- La *escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC y WISC-R)* (195), de los 7 a los 15 años. Se obtienen puntuaciones típicas ponderadas y CI de los sujetos según la edad en las escalas:

- Verbal.
- Perceptivo-Manipulativa.
- Total.

Las puntuaciones se extraen de la realización de 10 test divididos en dos grupos, el primero estudia la escala verbal (test 1-5) y el segundo estudia la escala perceptivo-manipulativa (test 6-10). Se ha registrado anualmente de los 7 a los 15 años y la duración media ha sido de 60-90 minutos.

- La *escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS)*. En las mismas condiciones que la anterior pero entre 16 y 18 años.

3.3.5 ESTUDIO DE LA PUBERTAD Y EN LA EDAD ADULTA:

Para intentar analizar la forma en qué nuestra muestra desarrolla la pubertad y alcanza la talla final hemos recogido las siguientes variables:

- ***Edad de Inicio de la pubertad.*** Se ha tenido en cuenta la EC (cada 0,25 años) de la revisión en la que aparecen por primera vez los signos de comienzo de la pubertad según el criterio de *Tanner* (218).
 - *Niñas*: aparición del botón mamario.
 - *Niños*: volumen testicular de 4 ml.
- ***Talla al Inicio de la pubertad.*** Expresada en centímetros y en SDS.
- ***Edad de la Menarquia.*** También expresada en EC cada 0,25 años.
- ***Talla en la Menarquia.*** Igualmente expresada en centímetros y en SDS.
- ***Estudio de la vida adulta.*** Hemos analizado los siguientes parámetros a los 18 años de edad. Todos los pacientes habían completado su crecimiento y desarrollo.
 - *Auxología*: *talla* (en SDS y cm) y *peso* (en SDS). También hemos valorado la *ganancia de talla* ó *estirón puberal* (en SDS y cm) definida como Talla final (TF) – Talla al inicio de la pubertad y la *diferencia entre TF – TH* (en SDS y cm).
 - *Valores hormonales*: *TSH* y *T4L*.
 - *Dosificación LT4* ($\mu\text{g/Kg/día}$).
 - *CI total, manipulativo y verbal* (en SDS y puntuación numérica).

3.4 METODOLOGIA. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES:

Se ha clasificado la muestra de 115 casos en función de diferentes criterios:

1. ***Clasificación general.*** Se ha tenido en cuenta la presencia y localización de la glándula tiroidea. *Figura 3.6.*

- Agenesia tiroidea o Atireosis --> 22,5% (26 pacientes)
- Tiroides hipoplásico: 1,8% (2 pacientes) (*)
- Tiroides ectópico --> 32,2% (37 pacientes)
- Tiroides eutópico --> 43,5% (50 pacientes) (**)

2. ***Clasificación específica.*** *Figura 3.7.*

- Disgenesias tiroideas --> 58,2% del total.
 - Agenesias: 26 pacientes.
 - Hipoplasias: 2 pacientes.
 - Hemiagenesias: 2 pacientes.
 - Ectopias: 37 pacientes.
- Dishormonogénesis --> 21,8% del total (25 pacientes, incluido un caso de PHP-Ia)
- HC transitorios --> 19,1% del total (22 pacientes)
- HC central: 1 paciente. --> 0.9% del total (1 paciente)

3. ***Clasificación temporal.*** A los 3 años se lleva a cabo la reevaluación diagnóstica, en la que se determina la duración del HC. *Figura 3.8.*

- Hipotiroidismos permanentes --> 80,9% del total (93 pacientes)
- Hipotiroidismos transitorios --> 19,1% del total (22 pacientes)

(*) De forma práctica las dos hipoplasias se han incluido en el grupo de las agenesias.

(**) El grupo de HC con tiroides eutópico hace referencia a todos los casos que presentan un tiroides normolocalizado en el estudio de confirmación. Desde el punto de vista práctico, las hemiagenesias se han incluido en este grupo.

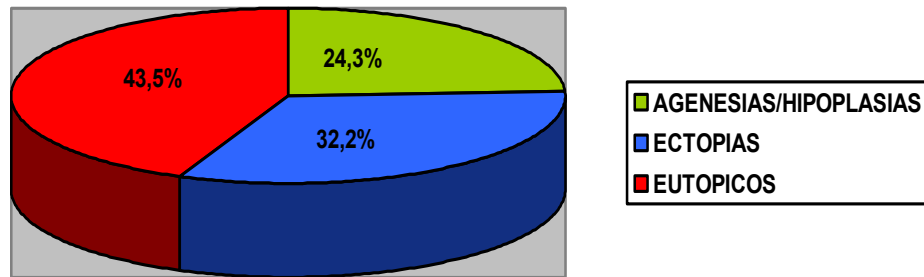


Figura 3.6: Clasificación según la localización y tamaño del tiroides.

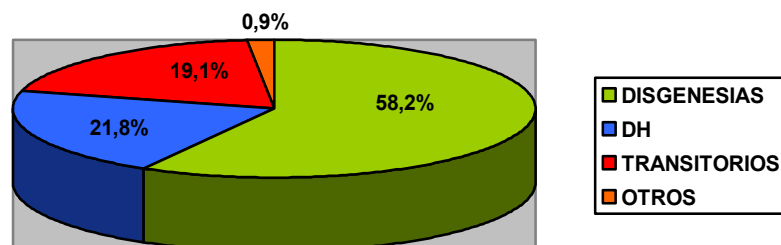


Figura 3.7: Clasificación etiopatogénica del HC.

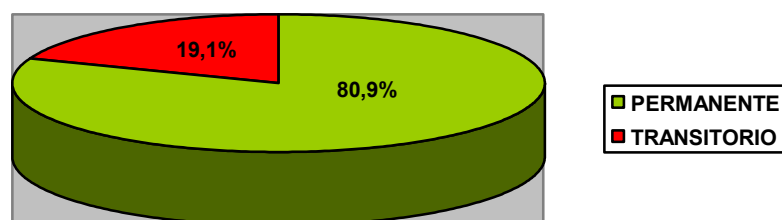


Figura 3.8: Clasificación según la duración del HC.

Los resultados se presentan tres bloques principales. Para terminar se reflejan los datos de la encuesta acerca de la situación social y familiar en la edad adulta.

3.4.1 ESTUDIO GENERAL:

Este bloque se divide en diferentes apartados para extraer la mayor información tras la recogida de datos.

1. *Datos generales.* Se describen el sexo, raza, procedencia, estacionalidad, así como se representa el análisis de la incidencia. Para calcular la incidencia real, hemos seleccionado el número de casos confirmados de HCP desde el año 2006, año en el que se dispone de un registro fiable, hasta Diciembre 2015, para disponer datos más recientes.
2. *Datos perinatales.*
3. *Estudio de confirmación.* Se describen los parámetros y se comparan por etiologías en función de la clasificación general (agenesias, ectopias y eutópicos).
4. *Dosis y respuesta al tratamiento.* Se describen tanto la dosis inicial de LT4 como la normalización de TSH/T4L tras el inicio de la misma. Se compara según la clasificación general y temporal.
5. *Seguimiento.* Evolución de los parámetros bioquímicos (TSH y T4L) y estudio de la reevaluación diagnóstica. Se compara según la clasificación general.
6. *Optimización.* El programa del HUMS ha experimentado las siguientes medidas de optimización a lo largo de la historia:

- En **1979** se inicia el programa de cribado con una dosis inicial de LT4 de 8-10 µg/Kg/día y el punto de corte de TSH se estableció en 25 µUI/mL.
- En **1990** se incrementa la dosis inicial de LT4 a 10-15 µg/Kg/día y desciende el punto de corte de TSH a 20 µUI/mL.
- En **1995** se adelanta la obtención de la muestra de sangre de talón de los RN a las 48-72 horas y se vuelve a disminuir el punto de corte de TSH a 10 µUI/mL.

Para evaluar el impacto de estos acontecimientos, en este apartado se comparan los parámetros del estudio de confirmación en tres períodos, que atienden a las medidas de optimización comentadas; así hemos dividido en tres períodos:

- 1979-1989
- 1990-1995
- 1996-2011

Los parámetros comparados han sido: número de casos/año, etiología, datos del estudio de confirmación (edad en días, TSH cribado, TSH, T4L y TGB séricas, índice de Letarte y maduración ósea), dosis de LT4 y respuesta (normalización TSH y T4L).

A su vez, algunos parámetros como la edad al diagnóstico, la dosis media inicial de LT4 y la respuesta a la misma (normalización TSH/T4L) se han comparado por *períodos de tiempo* más cortos para observar la evolución temporal de manera más explícita.

3.4.2 ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO:

En este bloque hemos intentado describir y comparar las medidas antropométricas de nuestros individuos. El paciente con HC central no ha sido tenido en cuenta para el análisis de estos datos. Los apartados serán los siguientes.

1. *Descripción de los parámetros estudiados (longitud/Talla, peso, PC, EO, PxC, PxC-TH) y comparación de los mismos por sexo y en función de la clasificación general (agenesias, ectopias y eutópicos).*
2. *Elaboración de unas tablas y gráficas percentiladas por sexo y comparación con el estudio longitudinal de Andrea-Prader.*
3. *Estudio de correlaciones en las diferentes edades cronológicas entre la talla-TH y PxC-TA.*
4. *Estudio de la pubertad.* Se describe la auxología de los principales acontecimientos de la pubertad y se correlacionan las tallas de esos momentos con la TF. A su vez, se realiza una comparación por sexos y etiologías, según la clasificación general.

3.4.3 ESTUDIO NEUROCOGNITIVO:

En este bloque se ha realizado un estudio exhaustivo del CD/CI de nuestros pacientes. El paciente con HC central tampoco ha sido tenido en cuenta para el análisis de estos datos. Los apartados serán los siguientes.

1. *Descripción del CI en sus distintos test neurocognitivos.*
2. *Comparación con los datos propios del Centro Andrea-Prader.*

3. *Estudio de posibles factores de riesgo.* En esta sección se han agrupado los casos en función de *diferentes variables consideradas como FR de HC* y se han comparado los CD/CI de cada grupo.

- ***Sexo:*** Varón vs Mujer.
- ***Etiología:*** Agenesias vs Resto.
- ***Estudio de confirmación:***
 - TSH: > 100 vs < 100 $\mu\text{UI/mL}$.
 - T4L: < 0.35 vs > 0.35 ng/dL .
 - Letarte: > 4 vs < 4 puntos.
 - Núcleos osificación Rodillas: $< 5 \text{ mm}^2$ vs $> 5 \text{ mm}^2$.
 - Dias de inicio LT4: > 21 vs < 21 días.
- ***Dosis inicial LT4:*** > 10 vs < 10 $\mu\text{g/Kg/día}$.
- ***Respuesta al tratamiento LT4:***
 - Normalización TSH: > 30 vs < 30 días.
 - Normalización T4L: > 14 vs. < 14 días.
- ***Duración del HC:***
 - Permanentes (Agenesias, Ectopias y Eutópicos)
 - Transitorios.

4. Comparación del CI entre dos períodos evolutivos (1979-1989 y 1990-2011) para valorar la *optimización del CI* en nuestro programa de cribado. Se han seleccionado el grupo total de casos y en segundo lugar únicamente los casos severos ($\text{T4L} < 0.35 \text{ ng/dL}$).

3.4.4 SITUACIÓN PERSONAL Y FAMILIAR EN LA EDAD ADULTA:

Dentro de este apartado se incluye una *encuesta a nuestros pacientes* una vez que han alcanzado la edad adulta. Se han elaborado una serie de preguntas para analizar la situación socioeconómica, laboral, personal y familiar, así como su grado de satisfacción. El cuestionario (*Figura 3.9*) se ha remitido a 37 pacientes con HCP que ya habían cumplido al menos 20 años y han respondido 28 (75.67%). A su vez, hemos comparado los resultados con los datos del estudio longitudinal del desarrollo psicomotor e intelectual de Andrea Prader en la edad adulta, realizado a 97 adultos con una edad media de 27.5 años mediante un idéntico cuestionario.

Nombre y Apellidos:
Edad:

Domicilio:
Teléfono:
E-Mail:
¿Vive en el domicilio familiar? ☐ SI ☐ NO

Estudios realizados:
Profesión:

Situación laboral:
Actualmente está: ☐ Trabajando ☐ Desempleado
Si trabaja, ¿en que Centro, Empresa, ...?:

Situación personal:
Estado civil: ☐ Soltero/a ☐ Casado/a ☐ Separado/a ☐ Viudo/a
Si es soltero, ¿tiene pareja? ☐ SI ☐ NO
¿Vive con su pareja? ☐ SI ☐ No
Hijos:

Valore del 0 a 10 cual es, actualmente, el **grado de satisfacción con su vida:**

0= Nada satisfecho 10 = Totalmente satisfecho

Laboral	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Familiar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Salud	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Social	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pareja	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexual	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Situación Médica:
Actualmente ¿sigues control? ☐ SI ☐ No
En caso afirmativo, ¿quién te controla? : ☐ Médico de cabecera ☐ Endocrino
¿Cada cuánto te haces análisis?

Figura 3.9: Encuesta sobre el estilo de vida de nuestros pacientes en la edad adulta.

3.5. METODOLOGIA ESTADÍSTICA:

3.5.1 ESTÁNDARES.

Como se ha ido indicando en los párrafos anteriores, todos los parámetros auxológicos y el CD/CI se ha expresado en *SDS (Standard Desviation Score)*, es decir desviaciones típicas o estándar en relación a la media. Ello se realiza con objeto de evitar las dificultades que plantea relacionar cifras de distintos valores y niños de diferentes edades y sexo. Con esta metodología se reduce el resultado a un número matemático y se considera la normalidad entre ± 2 SDS. Consiste en calcular en cuantas desviaciones típicas o estándar se halla el valor problema por encima o por debajo de la media según la fórmula:

$$SDS = Z - X / S$$

Z: valor observado

X: valor medio para una determinada edad y sexo (valor teórico)

S: desviación estándar de la media (DE teórica)

La diferentes ***población de referencia*** empleadas para el cálculo de las SDS han sido:

- *Estándares Neonatales. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza 2001.* Se basa en las medidas antropométricas de 6252 RN, entre el 13 de Febrero de 1999 y el 31 de Enero de 2001, con una muestra final de 5710 RN, procedentes de gestaciones simples, a partir de la cual se elaboraron curvas y tablas de peso, longitud y PC con percentiles, medias y DE (214).

- *Estudio Longitudinal de Crecimiento y Desarrollo. Centro Andrea-Prader. Zaragoza 1980-2002.* El estudio se realizó en 165 varones y 167 mujeres aragoneses nacidos entre los años 1980-1982 (213).
- *Estudio Longitudinal del desarrollo psicomotor e intelectual. Centro Andrea Prader. Zaragoza 1980-2002.* Los mismos niños aragoneses controlados cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo y posteriormente una vez al año hasta los 18 años, finalizando el estudio entre 1998-2000 (192).
- *Atlas de Greulich & Pyle para las edades óseas (EO).* G&P estudiaron una población normal de niños Norteamericanos desde el nacimiento hasta los 18 años. Ellos definieron la EO con los huesos de la mano izquierda, incluyendo el cúbito y el radio, cuantificando en meses o en años + meses (217).

3.5.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO:

- ❖ En primer lugar se determina si las distintas variables siguen o no una distribución normal mediante el *test de Kolmogorov-Smirnov*. Esto es necesario para la adecuada aplicación de las distintas pruebas estadísticas.
- ❖ Seguidamente se ha realizado un **ESTUDIO DESCRIPTIVO**, determinando en todas las **variables cuantitativas** las siguientes medidas estadísticas, teniendo en cuenta las características de cada una.
 - *Media/Mediana*
 - *Desviación Estándar (DE)/Rango intercuartílico (RIC)*

- *Mínimo, máximo y rango.*
- ❖ A continuación pasamos al ***ESTUDIO ANALÍTICO***. En este punto se han empleado pruebas paramétricas o no paramétricas en función de criterios de normalidad y/o número de individuos de la muestra.
 - Variables cualitativas --> *Test de Chi2*.
 - Variable cuantitativa y cualitativa de dos categorías --> Test de T-Student y U de Mann-Whitney para no paramétricos.
 - Variable cuantitativa y cualitativa de más de dos categorías --> Prueba de ANOVA y U de Kruskal-Wallis para no paramétricos.
 - Variables cuantitativas --> Correlaciones con la R de Pearson y Rho de Spearman para no paramétricos.

3.5.3 SOPORTE TÉCNICO E INFORMÁTICO:

- ❖ Los cálculos estadísticos se realizan con el programa informático *SPSS (Statistical package for Social Sciences)* versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago EEUU) para Windows.
- ❖ El soporte informático para la realización de tablas y figuras, así como para la mecanografía del trabajo ha sido el programa *Microsoft Office* en su versión 2003 para Windows.
- ❖ Gracias a la herramienta “*Auxology Calculator*” hemos podido calcular las SDS de todos los parámetros antropométricos. Esta calculadora permite seleccionar las poblaciones de referencia que anteriormente hemos explicado.

4. RESULTADOS.

INTRODUCCIÓN Y ESQUEMA

La revisión de nuestra casuística ha generado un elevado número de resultados, que se va a presentar de forma organizada. Se han clasificado en cuatro bloques para facilitar su lectura y comprensión.

1. **ESTUDIO GENERAL:** En este apartado se tratan aspectos relacionados con la forma de presentación del HC. Se refiere al número de casos, sexo, etiología, estudio de confirmación, dosis media y respuesta, etc. También se representa un estudio longitudinal de los parámetros bioquímicos y dosis media de LT4.
2. **ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO:** Se centra exclusivamente en el estudio del crecimiento y la pubertad de nuestros pacientes. Se ha llevado a cabo una descripción de todos los parámetros auxológicos y se han comparado en función de diversos aspectos y con la población general.
3. **ESTUDIO NEUROCOGNITIVO:** En este grupo se reflejan todas las cuestiones relacionadas con el CI de nuestros pacientes y se ha intentado relacionar con posibles criterios de gravedad del hipotiroidismo.
4. **SITUACIÓN SOCIOLABORAL Y PERSONA EN LA EDAD ADULTA:**
Incluye un cuestionario sobre el estilo de vida en la edad adulta.

4.1 ESTUDIO GENERAL.

En este apartado inicial, se valoran todos los aspectos intrínsecos al paciente, como el sexo, raza, procedencia y datos perinatales. A su vez se estudian los parámetros relacionados con el propio HC, tanto en el diagnóstico y tratamiento inicial, como en el seguimiento. Por último, se incluye una comparación en varios períodos evolutivos para valorar el impacto de las medidas de optimización del cribado. Se clasifica en los siguientes subapartados:

1. DATOS GENERALES. ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA.
2. DATOS PERINATALES.
3. ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA. CLASIFICACIÓN.
4. TRATAMIENTO CON LT4 Y SU RESPUESTA. NORMALIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.
5. SEGUIMIENTO BIOQUÍMICO Y TERAPÉUTICO. ESTUDIO DE LA REVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.
6. OPTIMIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO. MODIFICACIONES EN EL TIEMPO Y COMPARACIÓN POR PERÍODOS.

4.1.1 DATOS GENERALES.

En el período estudiado (Abril 1979-Diciembre 2011), se han revisado un total de **115 casos**, de los cuales **45 (39,1%) son varones y 70 (60,9%) mujeres**. Se observa un predominio de mujeres, (*relación 1,5/1*). En las *Tablas 4.1.1 y 4.1.2* se puede ver la distribución del sexo según las diferentes etiologías y la duración del hipotiroidismo. Existe mayor predominio del sexo femenino en el conjunto de las disgenesias (2,5/1 Vs 1/1 en eutópicos), así como en las formas permanentes del hipotiroidismo (1,7/1 Vs 1/1 en los transitorios). En las *Figuras 4.1.1 y 4.1.2* se representan estos datos. La diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en ambos casos al aplicar el test de *Chi²*.

	AGENESIAS (24.5%)	ECTOPIAS (32.1%)	EUTÓPICOS (43.5%)
VARONES	21.4%	32.4%	54%
MUJERES	78.6%	67.6%	46%

Tabla 4.1.1: Distribución del sexo en las diferentes etiologías.

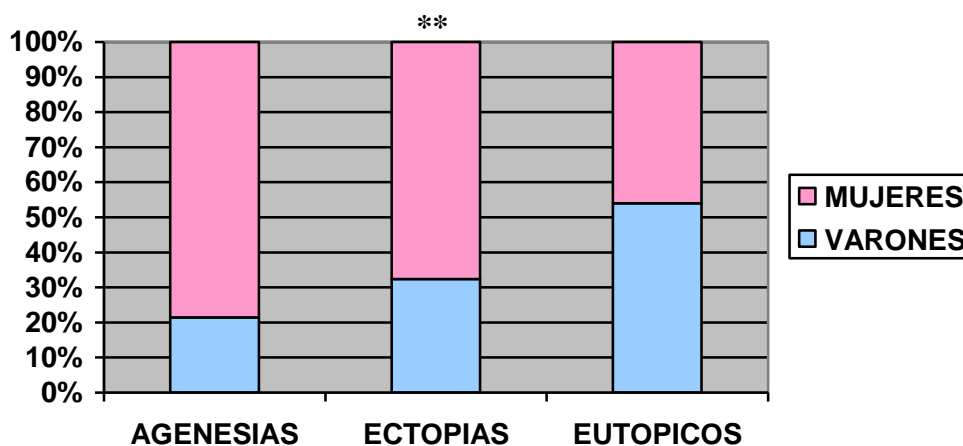


Figura 4.1.1: Distribución del sexo en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

	<i>PERMANENTE (80.9%)</i>	<i>TRANSITORIO (19.1%)</i>
VARONES	36.3%	50%
MUJERES	63.7%	50%

Tabla 4.1.2: Distribución del sexo en función de la duración del hipotiroidismo.

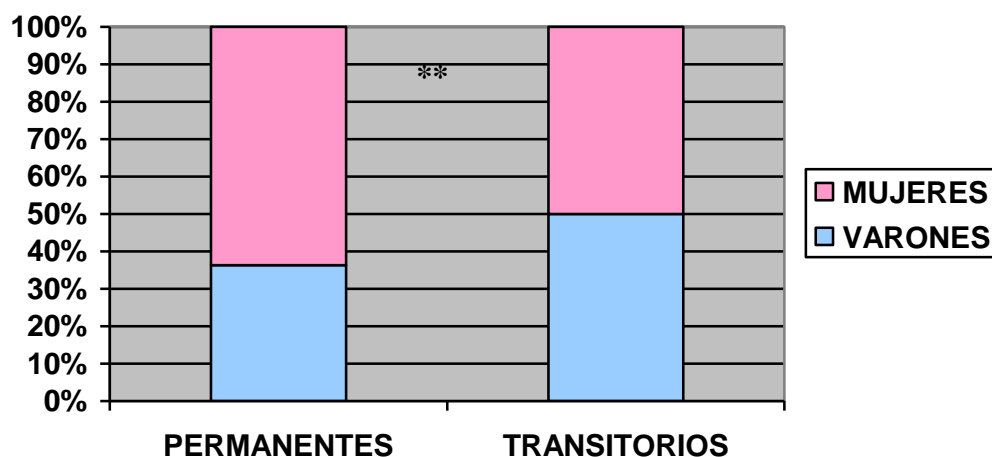


Figura 4.1.2: Distribución del sexo en función de la duración del hipotiroidismo.

(** --> $p < 0.001$)

En cuanto a la **raza**, el 95,7% (n: 110) son de **raza caucásica**, siendo el resto (4,3%) Latinoamericanos.

La **procedencia** de los sujetos de nuestra muestra es fundamentalmente del propio centro, del Hospital Miguel Servet, con un 94,7% (n: 109). Los restantes (n: 6) se fueron incorporando de otras Unidades de E-PED a lo largo del Seguimiento.

Uno de los objetivos de nuestro trabajo ha sido intentar estimar la **incidencia actual** del hipotiroidismo congénito primario (HCP) en nuestro medio. En el trabajo del Dr. Mayayo, que comprendía el período de 1979-1989, se estudiaron 124.724 RN y se detectaron 31 casos positivos, lo que estimó una incidencia de *1:4023 RN*.

En la *Figura 4.1.3* se representa la evolución del número de **casos nuevos por año** en las últimas décadas. Existe un incremento progresivo desde 2.9 en los inicios hasta 5.3 en el último período.

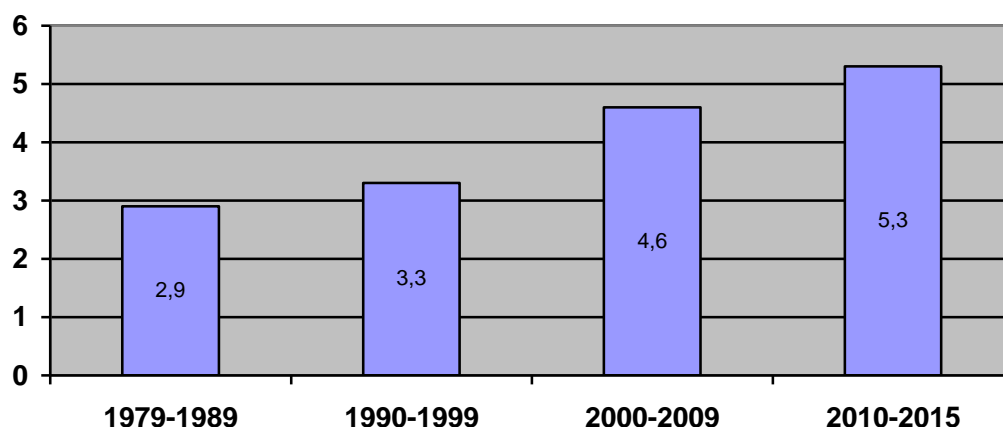


Figura 4.1.3: Distribución por decenios del número de casos/año.

A partir del año 2006 disponemos un registro fiable de RN analizados y casos positivos en el cribado y confirmados posteriormente, de manera que en esta última década (2006-2015) sí se ha podido **estimar una incidencia real de HCP**. Aunque nuestro estudio comprende el período de 1979-2011, para calcular la incidencia hemos revisado hasta Diciembre del año 2015 para aportar datos más recientes. En la *Tabla 4.1.3* se reflejan estos datos. Existen diferencias anuales, oscilando desde 1:1157 hasta 1:3517, mientras que en conjunto la incidencia ha resultado *1:1976 RN*, prácticamente el doble que nuestra anterior revisión.

	<i>RN</i>	<i>CASOS POSITIVOS</i>	<i>HCP CONFIRMADOS</i>	<i>INCIDENCIA HC</i>
2006	8083	8	6	1:1347
2007	9820	4	3	1:3273
2008	10551	3	3	1:3517
2009	9949	4	3	1:3316
2010	9936	12	3	1:3312
2011	9911	10	4	1:2477
2012	9433	13	7	1:1347
2013	9256	10	8	1:1157
2014	9080	9	7	1:1297
2015	8873	5	4	1:2218
TOTAL	94892	78 (1:1265)	48	1:1976

Tabla 4.1.3: Casos HC en los últimos 10 años en el HUMS de Aragón y La Rioja.

En las *Figura 4.1.4* se muestra la **distribución estacional** de nuestros casos y se observa una menor incidencia en los meses fríos (Diciembre-Marzo). El mes de Julio ha sido el de mayor número de casos nuevos (n: 15) y Marzo el de menor (n: 4).

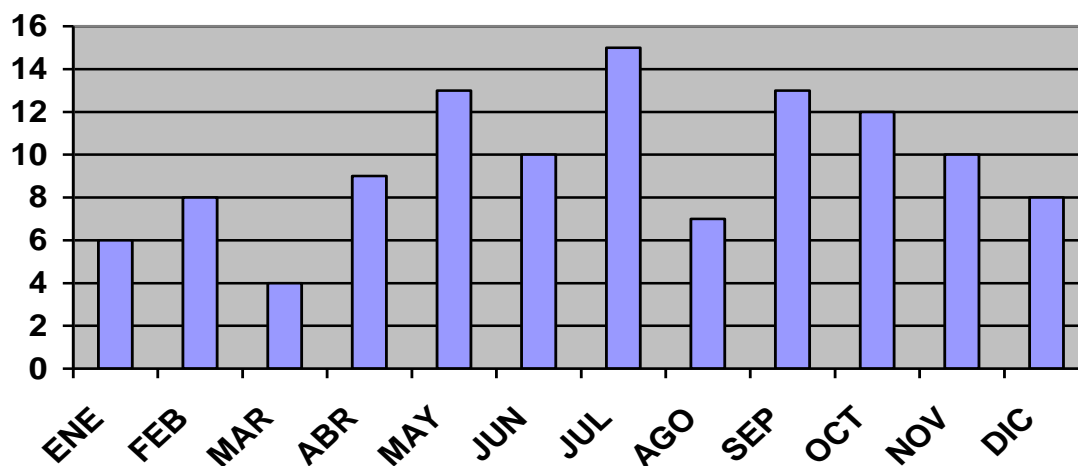


Figura 4.1.4: Distribución estacional de los casos.

4.1.2 DATOS PERINATALES.:

Se han revisado las características perinatales de nuestros pacientes y quedan reflejadas en la *Tabla 4.1.4*. No existen diferencias al comparar por sexos.

	VARONES (39.1%)		MUJERES (61.9%)		TOTAL	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad Gestacional	39.55	1.75	39.85	1.59	39.73	1.65
Apgar 1'	8.73	0.93	8.54	1.33	8.62	1.19
Apgar 5'	9.89	0.48	9.73	0.88	9.79	0.75
LRN	-0.27	0.84	-0.10	0.84	-0.17	0.84
PRN	-0.16	0.92	-0.02	0.88	-0.07	0.89
PC	-0.03	0.91	0.16	0.94	0.08	0.93

Tabla 4.1.4: Características perinatales de nuestros pacientes.

En la *Figura 4.1.5* se representa la **Edad Gestacional** (EG) de la muestra, que sigue una distribución normal con predominio de las semanas 40-41.

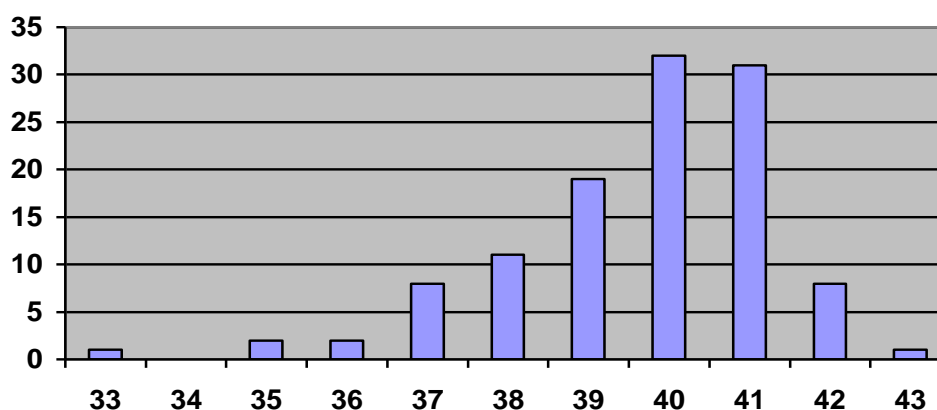


Figura 4.1.5: Distribución de la Edad Gestacional de nuestros pacientes.

En la *Figura 4.1.6* se compara la EG por etiologías, mediante el test de ANOVA, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Las agenesias presentan una EG significativamente más prolongada (40.7) que los eutópicos (39.02) en las pruebas *post hoc*. Respecto a las ectopias no se observan diferencias (39.8 semanas de EG).

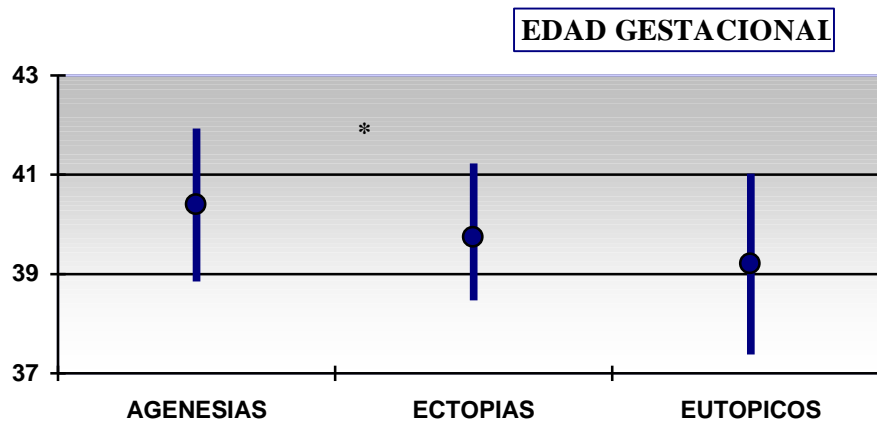


Figura 4.1.6: Edad gestacional por grupos etiológicos. ($x \pm DE$)
(* --> $p < 0.05$)

A continuación se describen otras variables destacables dentro del período perinatal.

- **Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.** El 16,5% (n: 19) presentaban algún tipo de enfermedad tiroidea en familiares de primer y segundo grado. La más frecuente ha sido el hipotiroidismo primario subclínico en 14 casos. La madre presentaba alteraciones tiroideas en el 8,6% (n: 11). En 2 casos existía el antecedente de HC materno, una DH y una hemiagenesia.
- **Enfermedades intercurrentes en el embarazo.** El 89,6% (n: 103) de las gestaciones transcurrieron con normalidad. El resto fueron embarazos de alto riesgo por circunstancias diversas como gemelaridad (n: 4), amenaza de parto

premature (n: 3), retraso de crecimiento intrauterino (n: 3), diabetes gestacional tratada con insulina (n: 2) e infección congénita TORCH (n: 1).

- **Suplementación con Yodo durante el embarazo.** El 98,3% (n: 113) de las madres tomaron los suplementos de Yodo correctamente.
- **Tipo de parto.** Se representa en la *Figura 4.1.7*.

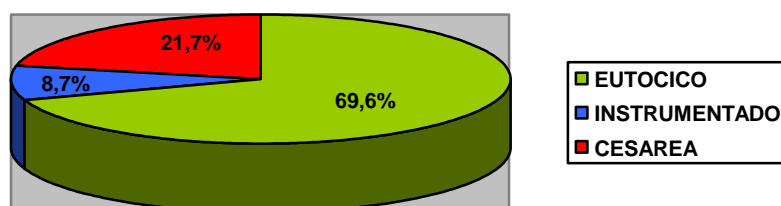


Figura 4.1.7: Tipo de parto de los individuos de nuestra muestra.

- **Necesidad de RCP en el momento del parto.** El 87,8% (n: 101) no precisaron ningún tipo de RCP. En 14 casos se tuvo que intervenir en el momento del nacimiento, siendo lo más frecuente ventilación con mascarilla con presión positiva; 2 casos necesitaron Intubación Orotraqueal.
- **Tipo de lactancia.** Se expone en la *Figura 4.1.8*.

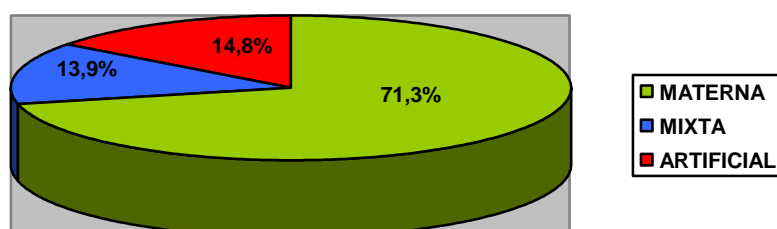


Figura 4.1.8: Tipo de lactancia de los individuos de nuestra muestra.

- ***Patología neonatal en los primeros días de vida.***
 - ***Bocio.*** Se detectó bocio neonatal en 5 casos (4,3%).
 - ***Ictericia.*** Prácticamente la mitad de nuestros pacientes (51,3%) presentaron ictericia precoz.
 - ***Otras.*** El 8,6% (n: 10) ha presentado patología de gravedad variable que ha necesitado ingreso en la Unidad de Neonatología.
 - Ventriculomegalia (n: 2)
 - Prematuridad y bajo peso (n: 2)
 - Taquipnea Transitoria (n: 1)
 - Sepsis (n: 1)
 - Síndrome de Aspiración Meconial (n: 1)
 - Parada Cardio-Respiratoria (n: 1)

4.1.3 DATOS ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN.

Inicialmente se presenta una *descripción de los datos del Estudio de Confirmación* de nuestros pacientes en la *Tabla 4.1.5*. Se incluye el resultado del cribado neonatal (*1ª y 2ª muestra de TSH*), los *días de vida* de esta primera visita, el estudio bioquímico en suero (*TSH, T4L, TG y Ac*), el índice clínico de *Letarte* y la medición de la superficie de osificación de las epífisis en la *radiografía de rodillas*. Todos estos parámetros presentan valores muy extremos y no siguen la normalidad, comprobada en el test de *Kolmogorov-Smirnov*, de forma que se describen con la mediana y el rango intercuartílico (RIC) y para los contrastes se emplean pruebas no paramétricas.

	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>TSH cribado (1ª)</i>	115	60	20-140	10.40	1167.00
<i>TSH cribado (2ª)</i>	40	22.80	15.95-54.17	7.30	350.00
<i>Días de vida</i>	115	11	7-15	3	90
<i>TSH</i>	115	85.01	44.16-150	6.49	880.00
<i>T4L</i>	115	0.60	0.24-1.03	0.09	1.81
<i>Tiroglobulina</i>	115	64	4.10-140.40	0.00	2938.00
<i>Índice Letarte</i>	115	2.50	1-5	0	9
<i>Rx rodillas (mm²)</i>	114	18.85	1.20-31.40	0.00	65.00

Tabla 4.1.5: Características generales del estudio de confirmación.

La mediana de la *edad (días de vida)* de diagnóstico e inicio de tratamiento de la muestra es de 11 días (RIC: 7-15). Esta edad ha ido disminuyendo a lo largo del tiempo, como se puede comprobar en la *Tabla 4.1.6*. Al comparar mediante la prueba de *Kruskal-Wallis* se han encontrado diferencias significativas ($p < 0.001$) en los rangos promedios. En la *Figura 4.1.9* se representan los datos anteriores mediante un diagrama de cajas.

	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Rango promedio (K-W)</i>
1979-1984	19	16	12-22	10	90	85,18
1985-1989	13	13	11-16	9	32	72,15
1990-1994	10	12	7-15.5	7	17	57,89
1995-1999	24	10	7-14	4	24	50,80
2000-2004	26	8	5.75-11.25	4	26	39,12
2005-2011	23	9	5-13.5	3	90	45,38

Tabla 4.1.6: Edad de diagnóstico (días) distribuida en períodos de tiempo.

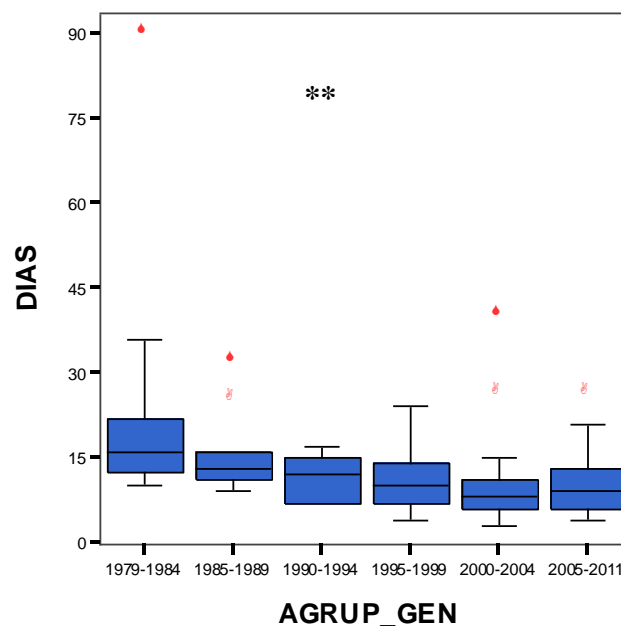


Figura 4.1.9: Edad de diagnóstico (días) distribuida en períodos de tiempo.

(** --> $p < 0.001$)

En las *Tablas 4.1.7-4.1.11* se presenta una *descripción de los parámetros del estudio de confirmación en cada una de las etiologías del HC*: agenesias/hipoplasias, ectopias, HC eutópicos permanentes y transitorios y otros (HC central, PHP-Ia y dos hemiagenesias).

AGENESIAS							
<i>N</i>	<i>FECHA</i>	<i>TSH CRIBADO</i>	<i>TSH</i>	<i>T4L</i>	<i>TG</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
1	01/07/80	60,0	202,0	0,19	0,0	27,12	8,5
2	02/09/80	56,0	160,0	0,20	0,0	0,0	6,5
3	20/01/81	60,0	400,0	0,12	1,6	0,0	8,5
4	10/09/81	124,0	163,8	0,14	0,0	4,0	8,5
5	11/09/81	60,0	101,0	0,48	4,1	18,84	6,5
6	22/04/82	100,0	200,0	0,47	0,0	2,35	3,5
7	11/05/82	399,0	215,0	0,32	0,0	24,72	0,0
8	05/09/82	200,0	880,0	0,16	0,0	1,50	5,0
9	04/05/83	100,0	100,0	0,16	0,0	0,0	6,0
10 (*)	02/07/83	235,0	150,0	0,25	8,0	18,87	5,0
11 (*)	26/11/83	60,0	189,0	0,38	9,0	27,48	5,5
12	16/01/84	100,0	398,0	0,16	0,0	0,0	4,0
13	31/07/84	180,9	135,2	0,18	0,0	0,0	9,0
14	15/01/85	1167,0	137,0	0,21	0,0	0,0	9,0
15	05/04/85	404,0	500,0	0,14	0,0	6,28	6,5
16	27/02/86	60,0	286,2	0,51	0,0	0,0	6,0
17	03/11/86	100,0	780,0	0,09	0,0	4,9	4,0
18	10/09/89	234,0	114,0	0,21	0,0	0,0	5,0
19	25/03/91	223,0	68,0	0,20	1,3	0,0	9,0
20	15/11/95	65,0	166,1	0,60	0,0	10,6	4,5
21	08/06/98	196,0	115,79	0,20	0,0	4,9	5,5
22	29/04/00	315,0	79,68	0,27	0,1	3,14	3,0
23	01/07/01	136,0	73,12	0,27	0,0	1,0	7,0
24	06/10/04	162,0	85,01	0,16	3,5	0,0	7,0
25	18/07/05	378,0	169,0	0,27	1,8	0,0	4,5
26	17/11/06	55,4	150,0	0,24	0,3	0,0	6,5
27	01/10/06	382,0	189,00	0,23	0,0	0,0	6,0
28	21/10/09	190,0	143,00	0,17	15,3	1,17	4,5
<i>TOTAL (Mediana)</i>		149	141,90	0,20	0,0	1,08	6,0

Tabla 4.1.7: Descripción de los parámetros del estudio de confirmación en las
AGENESIAS. (* --> Hipoplasias)

<i>ECTOPIAS</i>							
<i>N</i>	<i>FECHA</i>	<i>TSH</i> <i>CRIBADO</i>	<i>TSH</i>	<i>T4L</i>	<i>TG</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
1	26/02/79	60,0	60,00	,50	24,0	1,20	1,0
2	12/10/80	60,0	143,00	,62	31,0	0,0	2,0
3	27/06/83	588,0	62,00	,38	84,0	11,78	9,0
4	26/11/85	288,5	184,00	,38	19,0	15,70	4,5
5	26/01/86	100,0	163,00	,34	230,0	38,80	1,0
6	21/02/87	100,0	100,00	,10	23,0	0,0	8,0
7	11/07/87	60,0	60,00	,67	27,0	0,0	4,0
8	14/07/88	65,0	63,00	,64	530,0	12,45	1,5
9	21/08/91	81,0	69,00	,48	150,0	45,94	3,0
10	12/09/91	140,0	59,80	0,19	65,0	7,85	7,0
11	03/07/92	190,0	70,0	0,56	158,0	25,50	7,0
12	09/08/93	78,0	67,0	0,56	32,0	10,78	3,5
13	01/09/93	60,0	233,0	0,78	430,2	17,27	2,5
14	24/11/93	60,0	310,0	0,61	156,0	18,80	2,0
15	11/08/94	588,0	31,0	0,20	510,0	45,90	1,0
16	20/07/97	288,5	200,0	0,39	123,0	22,97	0,0
17	17/09/98	100,0	104,0	0,77	117,0	4,89	5,0
18	10/05/99	100,0	124,85	1,13	117,7	36,70	0,0
19	28/06/00	60,0	115,0	1,34	149,0	21,50	2,5
20	20/09/00	34,0	81,00	0,40	140,4	0,0	1,0
21	18/05/01	90,0	120,0	0,80	136,0	7,00	5,0
22	20/06/01	52,0	53,50	1,10	214,8	32,40	0,0
23	01/07/01	100,0	22,33	1,18	110,0	20,40	1,5
24	09/10/02	56,0	52,78	1,37	19,0	27,65	1,0
25	01/06/03	40,7	598,0	1,10	20,4	17,27	2,5
26	11/06/03	63,5	28,71	1,14	176,0	34,00	0,0
27	08/07/03	171,0	85,01	0,89	191,6	2,95	1,5
28	27/09/03	355,0	85,01	0,65	66,1	1,20	3,5
29	08/02/04	15,90	85,01	1,29	127,7	25,67	1,0
30	31/05/04	25,90	41,80	1,15	104,9	6,80	3,5
31	06/03/06	22,60	49,92	0,95	105,5	1,96	5,0
32	07/08/06	291,0	100,0	0,87	448,1	26,76	1,5
33	24/04/08	20,30	150,0	0,96	71,7	26,50	2,5
34	29/01/09	182,0	145,0	0,65	70,5	27,21	0,0
35	08/09/10	42,40	100,0	0,35	400,0	11,70	6,5
36	20/04/11	80,90	100,0	0,74	91,4	56,50	3,0
37	24/10/11	13,10	100,0	0,70	45,1	16,40	3,5
<i>TOTAL (Mediana)</i>		65	85,01	0,67	117	17,27	2,5

Tabla 4.1.8: Descripción de los parámetros del estudio de confirmación en las ECTOPIAS

<i>DISHORMONOGÉNESIS ó HC EUTÓPICOS PERMANENTES</i>							
<i>N</i>	<i>FECHA</i>	<i>TSH CRIBADO</i>	<i>TSH</i>	<i>T4L</i>	<i>TG</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
1	08/05/90	140,0	73,0	0,16	54,0	0,0	4,5
2	23/05/95	200,0	163,20	0,28	0,0	0,0	5,0
3	31/01/97	14,0	19,40	1,47	12,2	27,47	1,5
4	23/10/97	500,0	145,0	0,16	500,0	0,0	6,5
5	02/04/98	17,60	29,55	1,10	249,0	26,50	0,0
6	11/05/98	39,60	94,0	0,89	158,0	23,50	0,0
7	20/07/98	14,20	82,25	0,43	2,5	60,40	2,0
8	11/08/98	137,0	103,50	0,34	0,1	31,40	7,0
9	15/12/98	469,0	113,0	0,24	466,0	23,50	5,0
10	21/02/99	35,0	29,50	0,83	90,0	-	0,0
11	12/05/99	17,70	16,50	1,40	80,0	35,50	0,0
12 (*)	29/09/02	48,0	65,66	1,34	17,3	38,76	1,0
13	15/11/02	19,30	33,50	1,81	19,0	31,40	3,5
14	24/12/02	101,0	205,0	0,10	213,2	8,45	4,5
15	28/10/03	63,0	8,65	1,36	51,3	40,76	0,0
16	09/09/05	16,10	15,20	1,20	209,0	35,65	0,0
17	02/05/06	20,90	11,11	0,79	123,0	26,76	0,0
18	02/07/06	13,80	26,23	0,95	91,0	45,46	0,0
19	05/12/07	36,70	42,04	0,72	0,0	65,00	1,0
20	10/12/07	167,0	198,0	0,19	10,6	0,0	4,5
21	24/06/08	48,40	210,0	0,40	0,1	0,0	4,5
22	04/07/08	171,0	201,56	0,11	426,4	0,0	4,0
23	11/08/09	17,0	6,49	0,76	70,5	27,21	0,0
24	07/03/11	77,0	150,0	0,26	27,1	35,30	7,0
25	19/10/11	38,0	19,63	1,37	460,3	18,80	1,5
<i>TOTAL (Mediana)</i>		38,15	57,52	0,74	75,26	26,76	1,75

Tabla 4.1.9: Descripción de los parámetros del estudio de confirmación en las DISHORMONOGÉNESIS ó HC EUTÓPICOS PERMANENTES.

(*) --> PHP-Ia.

<i>HC EUTÓPICOS TRANSITORIOS</i>							
<i>N</i>	<i>FECHA</i>	<i>TSH CRIBADO</i>	<i>TSH</i>	<i>T4L</i>	<i>TG</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
1	09/12/79	140,0	73,0	0,16	54,0	0,0	4,5
2	02/04/81	200,0	163,20	0,28	0,0	0,0	5,0
3	25/05/81	14,0	19,40	1,47	12,2	27,47	1,5
4	26/02/86	500,0	145,0	0,16	500,0	0,0	6,5
5	31/05/89	17,60	29,55	1,10	249,0	26,50	0,0
6	02/05/96	39,60	94,0	0,89	158,0	23,50	0,0
7	16/08/96	101,0	205,0	0,10	213,2	8,45	4,5
8	19/06/97	14,20	82,25	0,43	2,5	60,40	2,0
9	03/10/97	137,0	103,50	0,34	0,1	31,40	7,0
10	04/10/97	469,0	113,0	0,24	466,0	23,50	5,0
11	11/10/97	63,0	8,65	1,36	51,3	40,76	0,0
12	26/07/98	35,0	29,50	0,83	90,0	-	0,0
13	24/10/98	16,10	15,20	1,20	209,0	35,65	0,0
14	10/02/99	20,90	11,11	0,79	123,0	26,76	0,0
15	03/01/00	13,80	26,23	0,95	91,0	45,46	0,0
16	21/02/00	36,70	42,04	0,72	0,0	65,00	1,0
17	28/03/01	17,70	16,50	1,40	80,0	35,50	0,0
18	13/11/01	167,0	198,0	0,19	10,6	0,0	4,5
19	14/11/01	19,30	33,50	1,81	19,0	31,40	3,5
20	31/12/04	48,40	210,0	0,40	0,1	0,0	4,5
21	15/04/05	171,0	201,56	0,11	426,4	0,0	4,0
22	27/07/06	17,0	6,49	0,76	70,5	27,21	0,0
<i>TOTAL (Mediana)</i>		18,35	45,53	0,98	79,9	31,40	1,0

Tabla 4.1.10: Descripción de los parámetros del estudio de confirmación en los HC EUTÓPICOS TRANSITORIOS.

<i>OTROS CASOS</i>							
<i>N</i>	<i>FECHA</i>	<i>TSH CRIBADO</i>	<i>TSH</i>	<i>T4L</i>	<i>TG</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
<i>HC CENTRAL</i>	28/01/02	10,40	14,64	0,73	92,9	32,45	1,5
<i>HEMIAG.</i>	21/12/02	39,40	31,06	1,62	28,8	29,40	1,5
<i>HEMIAG.</i>	22/11/04	16,90	55,94	1,17	35,0	21,56	2,5

Tabla 4.1.11: Descripción de los parámetros del estudio de confirmación en OTROS CASOS.

Dentro del estudio inicial de confirmación se realizó *gammagrafía tiroidea* a 93 (80.8%) de nuestros pacientes. En los 22 restantes, todos ellos casos más antiguos, se llevó a cabo al año de vida, confirmando el diagnóstico de 17 agenesias (ausencia de captación), 3 ectopias y 1 tiroides eutópico normocaptante. En la *Figura 4.1.10* se representan los resultados de los 115 individuos.

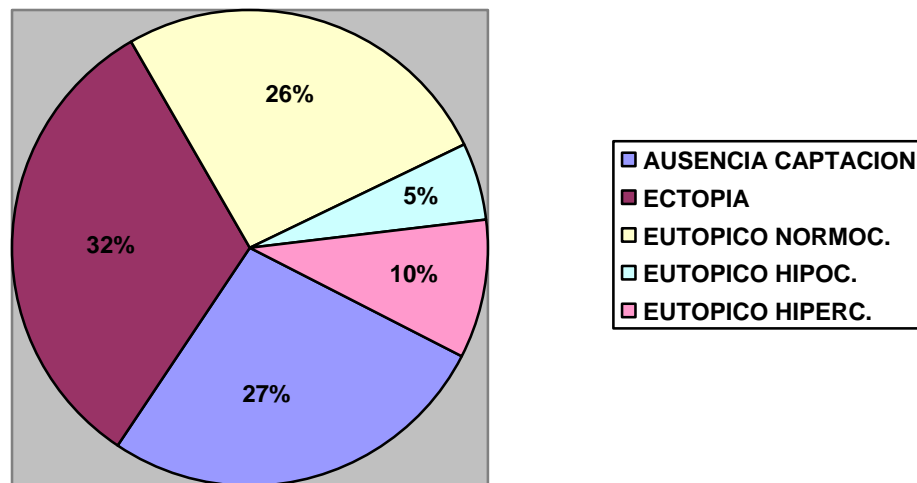


Figura 4.1.10: Resultados de la gammagrafía tiroidea de nuestros pacientes.

A su vez, en 100 pacientes (87%) se ha realizado *ecografía tiroidea* en el estudio de confirmación con los siguientes resultados

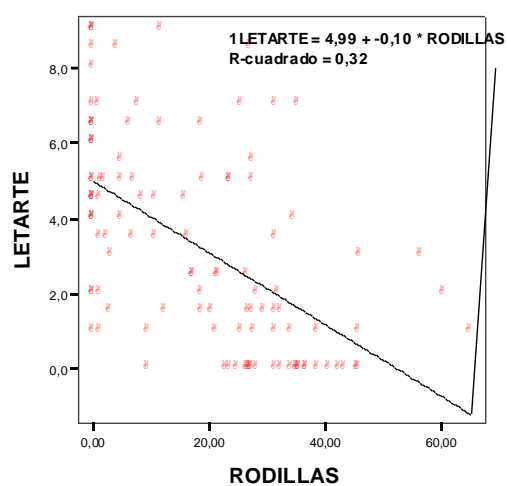
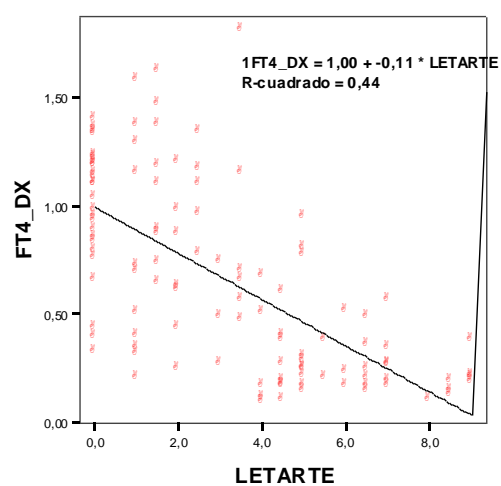
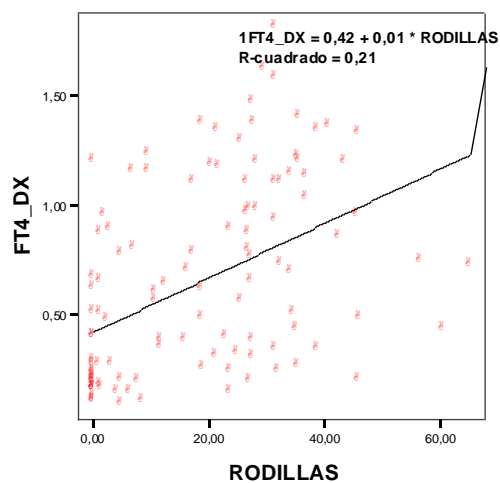
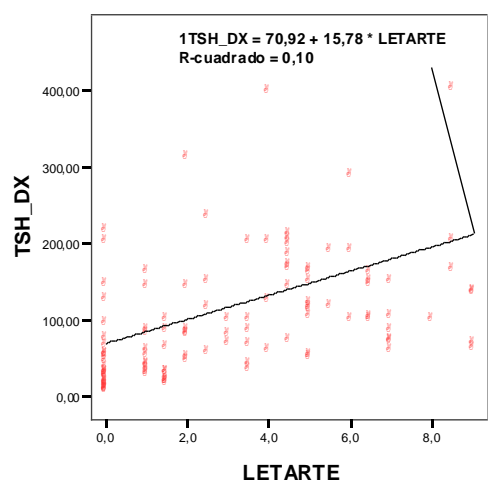
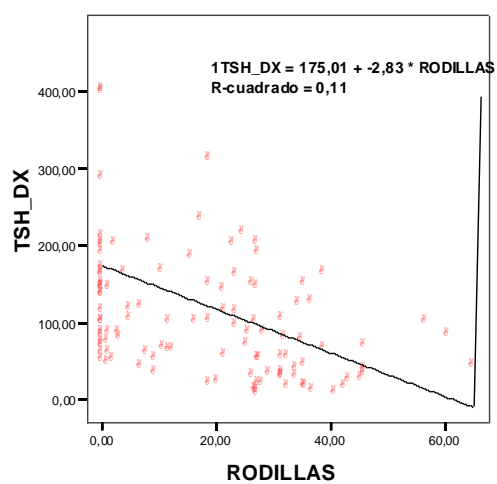
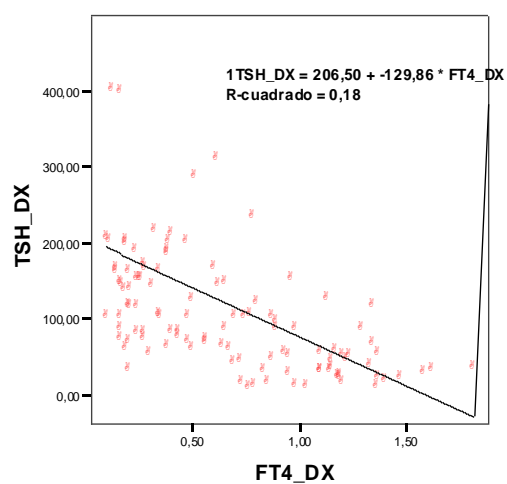
- No se visualiza glándula tiroidea: 30 pacientes (30%)
- Se observa en zona submandibular: 21 pacientes (21%)
- Glándula de localización normal: 44 pacientes (44%)
- No valorables: 5 pacientes (5%)

La concordancia entre ecografía y gammagrafía ha sido adecuada, entre 72.1%.

Siguiendo con el estudio, se han buscado *correlaciones entre los parámetros del estudio de confirmación que indican gravedad del HC*. Se ha observado que a mayor nivel de TSH sérica, menor es la concentración de T4L en suero (correlación negativa) y mayores la puntuación del Índice de Letarte y el retraso de maduración ósea (correlaciones positivas). Todas las correlaciones han resultado significativas con una $p < 0,001$. En la *Tabla 4.1.12* se pueden ver los valores de la *Rho de Spearman* y su nivel de significación estadística (IC: 95%) y en las *Figuras 4.1.11-4.1.16* su representación gráfica.

		<i>TSH DX</i>	<i>T4L DX</i>	<i>RODILLAS</i>	<i>LETARTE</i>
<i>TSH DX</i>	<i>R de Spearman</i>	1,000	-,648 (**)	-,483 (**)	,552 (**)
	<i>P</i>	.	,000	,000	,000
	<i>N</i>	115	115	114	115
<i>T4L DX</i>	<i>R de Spearman</i>	-,648 (**)	1,000	,525 (**)	-,689 (**)
	<i>P</i>	,000	.	,000	,000
	<i>N</i>	115	115	114	115
<i>RX. RODILLA</i>	<i>R de Spearman</i>	-,483 (**)	,525 (**)	1,000	-,608 (**)
	<i>P</i>	,000	,000	.	,000
	<i>N</i>	114	114	114	114
<i>LETARTE</i>	<i>R de Spearman</i>	,552 (**)	-,689 (**)	-,608 (**)	1,000
	<i>P</i>	,000	,000	,000	.
	<i>N</i>	115	115	114	115

Tabla 4.1.12: Correlación entre los parámetros del Estudio de Confirmación del HC en la primera visita. (** --> $p < 0,001$)



Figuras 4.1.11-4.1.16: Representación gráfica de las correlaciones entre los parámetros del Estudio de Confirmación del HC en la primera visita.

Se ha realizado una *comparación de medias* de los parámetros del estudio de confirmación en los *diferentes grupos etiológicos*, empleando el test de *Kruskal-Wallis*, y se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en todos ellos excepto en la edad del diagnóstico, (*Tabla 4.1.13*) siendo las agenesias aquéllas que presentan los parámetros de mayor gravedad. Al realizar las *pruebas post hoc*, las diferencias resultan entre las agenesias y el resto en todas las variables. Además, en los valores de TSH las diferencias existen entre las tres categorías. El rango promedio es un término únicamente estadístico que se emplea para ordenar las categorías de una misma variable en porcentaje, por tanto carece de significación clínica.

		<i>N</i>	<i>Media na</i>	<i>RIC</i>	<i>Mín</i>	<i>Max</i>	<i>Rango Promedio</i>	<i>p</i>
TSH CRIBADO	<i>Agnesias</i>	28	149	61.2-234.7	55.4	1167	84.55	**
	<i>Ectopias</i>	37	65	37.3-131	12.3	588	62.84	
	<i>Eutópicos</i>	50	20.30	15.4-60.7	10.4	500	39.55	
TSH DX	<i>Agnesias</i>	28	141.90	114.4-162	68	880	87.20	**
	<i>Ectopias</i>	37	85.01	60-133.9	22.3	598	60.46	
	<i>Eutópicos</i>	50	45.53	23.2-96.3	6.49	210	39.83	
T4L DX	<i>Agnesias</i>	28	0.20	0.16-0.27	0.09	0.60	25.25	**
	<i>Ectopias</i>	37	0.67	0.44-1.03	0,10	1.37	65.89	
	<i>Eutópicos</i>	50	0.88	0.33-1.20	0.10	1.81	70.50	
TG	<i>Agnesias</i>	28	0	0-1.48	0	15,3	16.91	**
	<i>Ectopias</i>	37	117	55-167	19	530	76.74	
	<i>Eutópicos</i>	50	78	18.9-202.2	0	2938	67.14	
DIAS	<i>Agnesias</i>	28	12.75	7-15.3	4	25	58.79	NS
	<i>Ectopias</i>	37	12.76	6.4-15	3	90	50.19	
	<i>Eutópicos</i>	46	13.59	7.6-16.3	4	40	58.98	
LETARTE	<i>Agnesias</i>	28	6	4.5-7	0	9.0	30.07	**
	<i>Ectopias</i>	37	2.5	1-4.25	0	9.0	57.62	
	<i>Eutópicos</i>	50	1.25	0-4	0	7.0	73.08	
RODILLAS	<i>Agnesias</i>	28	1.08	0-5.93	0	27.4	89.38	**
	<i>Ectopias</i>	37	17.27	5.8-26.9	0	56	55.72	
	<i>Eutópicos</i>	49	28.30	19.9-35.3	0	65	42.12	

Tabla 4.1.13: Comparación de los valores del estudio de confirmación en las diferentes etiologías del HC.. (** --> $p < 0.001$)

En las *Figuras 4.1.17-4.1.23* se representan las comparaciones de los parámetros del estudio de confirmación mediante diagramas de cajas.

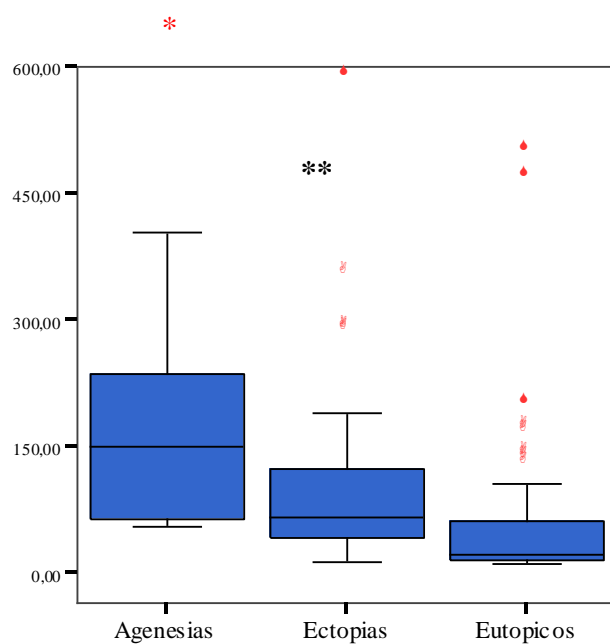


Figura 4.1.17: Valores TSH del cribado en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

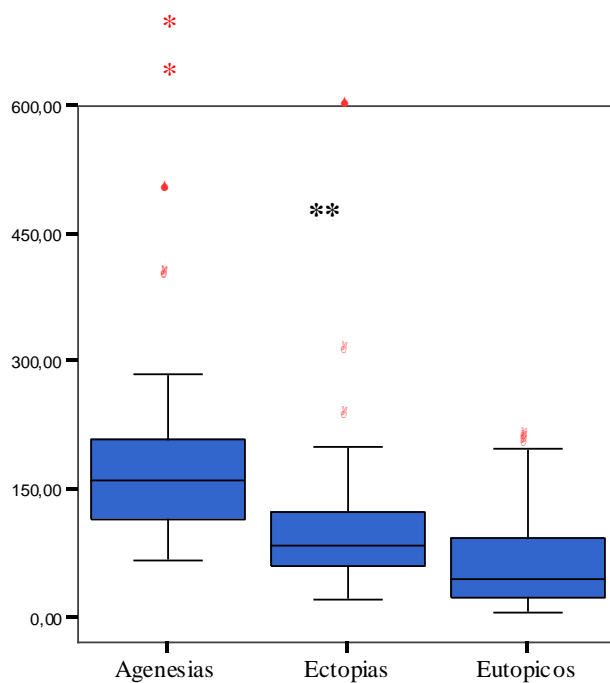


Figura 4.1.18: Valores TSH al diagnóstico en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

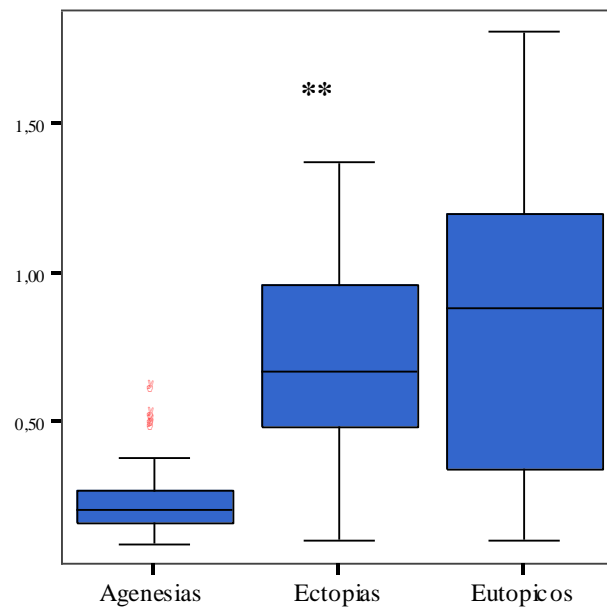


Figura 4.1.19: Valores T4L al diagnóstico en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

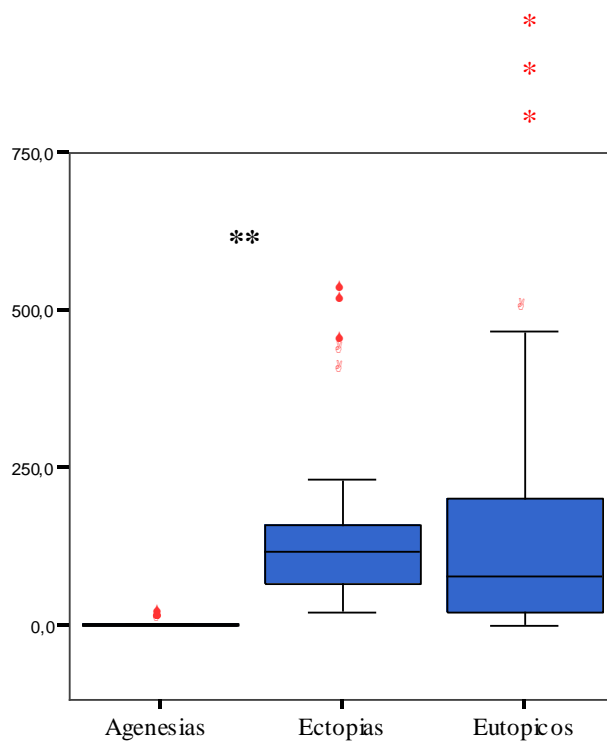


Figura 4.1.20: Valores TG al diagnóstico en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

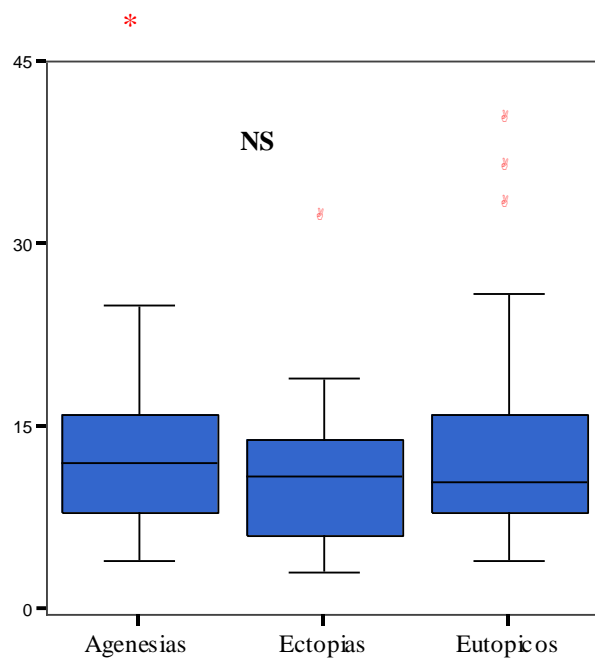


Figura 4.1.21: Edad (días de vida) al diagnóstico en diferentes etiologías. (NS)

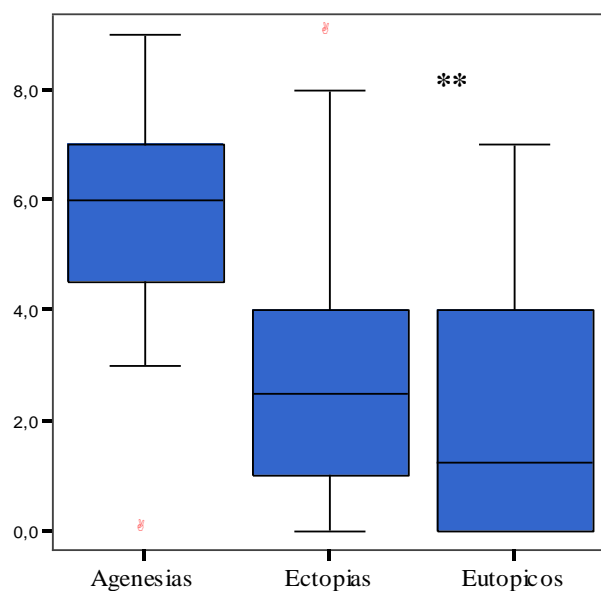


Figura 4.1.22: Índice Letarte al diagnóstico en las diferentes etiologías.

(** --> $p < 0.001$)

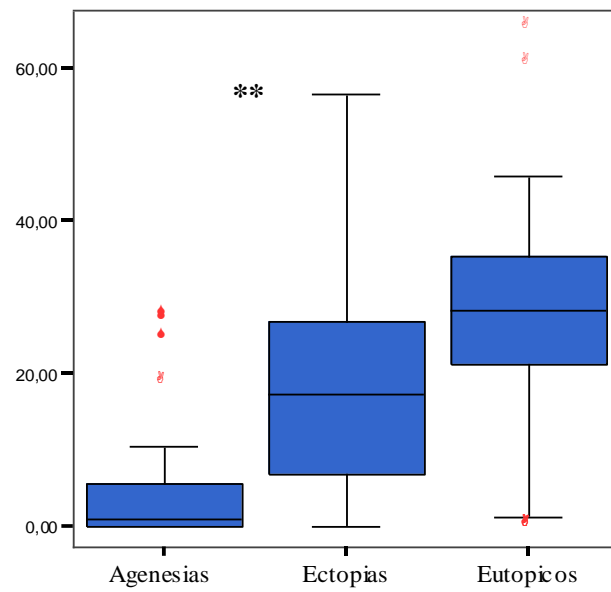


Figura 4.1.23: Cálculo de la superficie de los núcleos de osificación en la radiografía de al diagnóstico en las diferentes etiologías. (** --> $p < 0.001$)

4.1.4 DATOS DE TRATAMIENTO CON LT4 Y RESPUESTA:

La *dosis media* de nuestros pacientes es $11,07 \pm 3,01$ $\mu\text{g/Kg/día}$ (rango: 3,50-15,43). Se representa en la *Figura 4.1.24* y se observa como sigue una distribución normal.

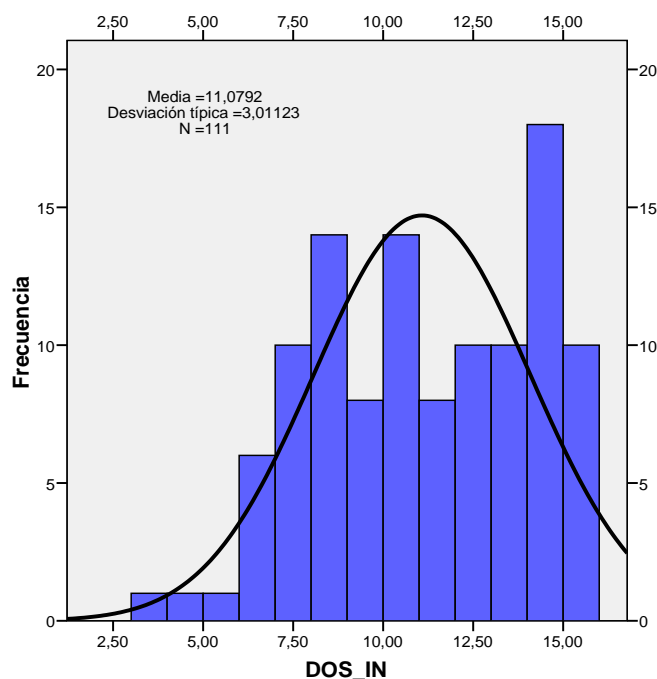


Figura 4.1.24: Histograma de frecuencias. Dosis media inicial de LT4. ($\mu\text{g/Kg/día}$)

Se ha *comparado* esta dosis media inicial de LT4 *por grupos etiológicos* (Tabla 4.1.14) y en función de la *duración del hipotiroidismo* (Tabla 4.1.15).

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p</i>
AGENESIAS	28	10,62	3,31	6,41	15,33	NS
ECTOPIAS	37	11,74	2,78	4,47	15,10	
EUTOPICOS	46	10,81	2,96	3,50	15,43	
TOTAL	111	11,07	3,01	3,50	15,43	

Tabla 4.1.14: Dosis media inicial de LT4 ($\mu\text{g/Kg/día}$) por grupos etiológicos.

(NS --> No existen diferencias significativas)

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p</i>
PERMANENTES	91	11,37	3,01	3,50	15,43	*
TRANSITORIOS	20	9,72	2,68	5,58	14,45	
TOTAL	111	11,07	3,01	3,50	15,43	

Tabla 4.1.15: Dosis media inicial de LT4 ($\mu\text{g/Kg/día}$) según la duración del HC.

(* --> $p < 0.05$)

En la comparación por grupos etiológicos se ha utilizado el test de ANOVA sin apreciarse diferencias, mientras que al comparar en función de la duración se ha empleado la *t de Student* y existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$). Los HC permanentes comienzan el tratamiento sustitutivo con LT4 a dosis superiores ($11,37$ Vs $9,72 \mu\text{g/Kg/día}$). Ver *Figura 4.1.25*

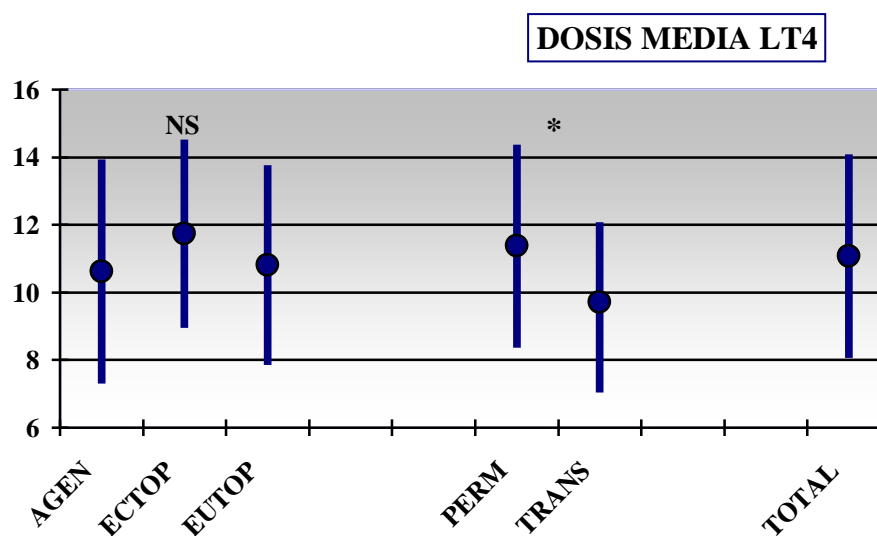


Figura 4.1.25: Comparación de la dosis media inicial LT4 ($\mu\text{g/Kg/día}$) en función de los grupos etiológicos (NS) y de la duración del HC (* --> $p < 0.05$). ($x \pm DE$)

También se ha comparado, mediante ANOVA, la *evolución de la dosis media LT4 a lo largo de los años* y se observa un incremento progresivo en los inicios del programa de cribado, para estabilizarse desde el año 1990. Aparecen diferencias estadísticamente significativas en los 2 primeros períodos respecto al resto ($p < 0.001$). Ver *Tabla 4.1.16* y *Figura 4.1.26*.

	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p</i>
1979-1984	19	7,74	1,27	4,47	9,89	**
1985-1989	13	9,06	2,02	7,44	14,89	
1990-1994	9	13,61	1,53	10,19	15,29	
1995-1999	23	12,23	2,79	6,34	15,43	
2000-2004	26	11,56	2,39	5,58	15,20	
2005-2011	21	12,38	3,07	3,50	15,33	

Tabla 4.1.16: Dosis media inicial LT4 ($\mu\text{g/Kg/día}$) distribuida en períodos de tiempo.

(** --> $p < 0.001$)

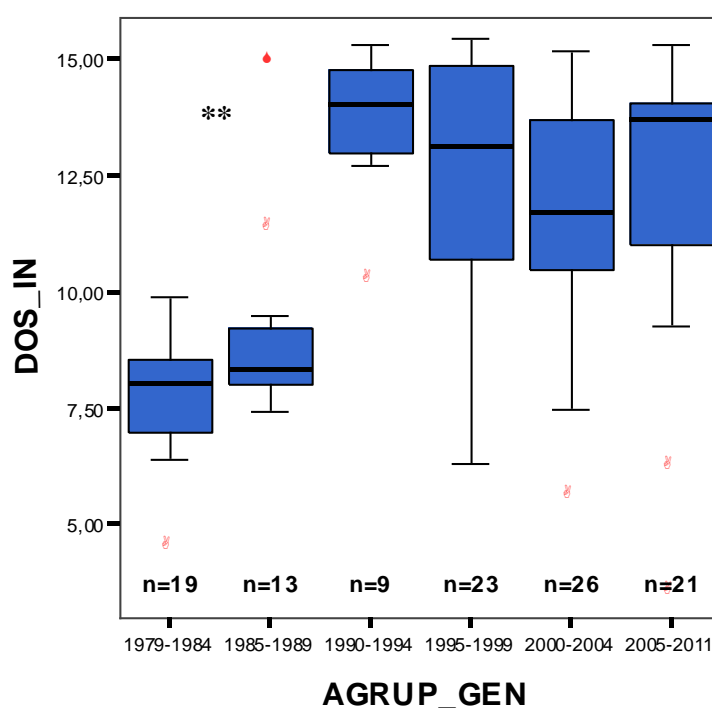


Figura 4.1.26: Dosis media inicial LT4 ($\mu\text{g/Kg/día}$) distribuida en períodos de tiempo.

(** --> $p < 0.001$)

Otro de los parámetros que se ha valorado es la respuesta al tratamiento con LT4. Para ello se determina la **normalización de los niveles séricos de TSH y T4L** (en esta última, únicamente se han tenido en cuenta los casos que presentaban la T4L inicial disminuida). Ambas variables no siguen la normalidad, demostrado mediante el test de *Kolmogorov-Smirnov*.

- *Mediana normalización TSH*: 14 días (*RIC*: 12-24)
- *Mediana normalización T4L* : 12 días (*RIC*: 8-14)

Con ambos parámetros se ha realizado una **comparación** de forma similar a la dosis media de LT4, tanto por **grupos etiológicos** (Tabla 4.1.17) y **duración del HC** (Tabla 4.1.18), como por períodos de tiempo.

		<i>N</i>	<i>Media na</i>	<i>RIC</i>	<i>Míni mo</i>	<i>Máxi mo</i>	<i>Rango Promedio</i>	<i>p</i>
NORM. TSH	Agenesias	26	36,5	14,75-120	7	365	79.56	**
	Ectopias	37	14	10.50-21	7	365	52.50	
	Eutopicos	48	14	10-15.75	7	40	45.94	
NORM. T4L	Agenesias	26	13	7.75-14	6	30	61.37	NS
	Ectopias	12	13	7-15	7	30	65.04	
	Eutopicos	18	12	7-15.25	7	30	46.13	

Tabla 4.1.17: Normalización TSH/T4L (días) por grupos etiológicos.

(** --> $p < 0.001$)

		<i>N</i>	<i>Media na</i>	<i>RIC</i>	<i>Míni mo</i>	<i>Máxi mo</i>	<i>Rango Promedio</i>	<i>p</i>
NORM. TSH	Permanente	89	14	12.5-30.5	7	365	58.39	NS
	Transitorio	22	14	9.75-15.5	7	38	46.32	
NORM. T4L	Permanente	56	13	8-14	6	30	57.19	NS
	Transitorio	7	12	7-14.25	7	30	51.18	

Tabla 4.1.18: Normalización TSH/T4L (días) según la duración del HC.

Para realizar los contrastes en estas variables hemos utilizado los test no paramétricos (*U de Mann-Whitney* en duración y *Kruskal-Wallis* en grupos etiológicos) con los siguientes resultados:

- En la *normalización de TSH* aparecen diferencias estadísticamente significativas en el test de *Kruskal-Wallis* al comparar por etiologías, y no así en la *U-Mann-Whitney* al comparar por duración del HC. *Figura 4.1.27*. En las pruebas *post hoc*, las diferencias existen entre las agenesias, que tardan más en normalizar, y el resto de etiologías.
- En la *normalización de T4L* no existen diferencias ni entre las etiologías, ni entre permanente y transitorios. *Figura 4.1.28*.

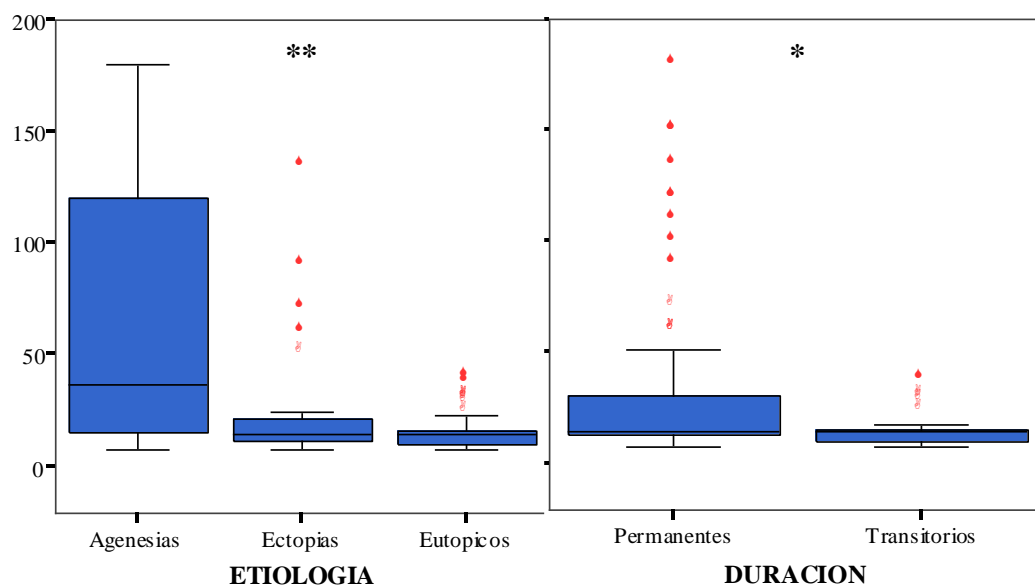


Figura 4.1.27: Comparación normalización de TSH (días) en función de los grupos etiológicos (** --> $p < 0.001$) y de la duración del HC (* --> $p < 0.05$)

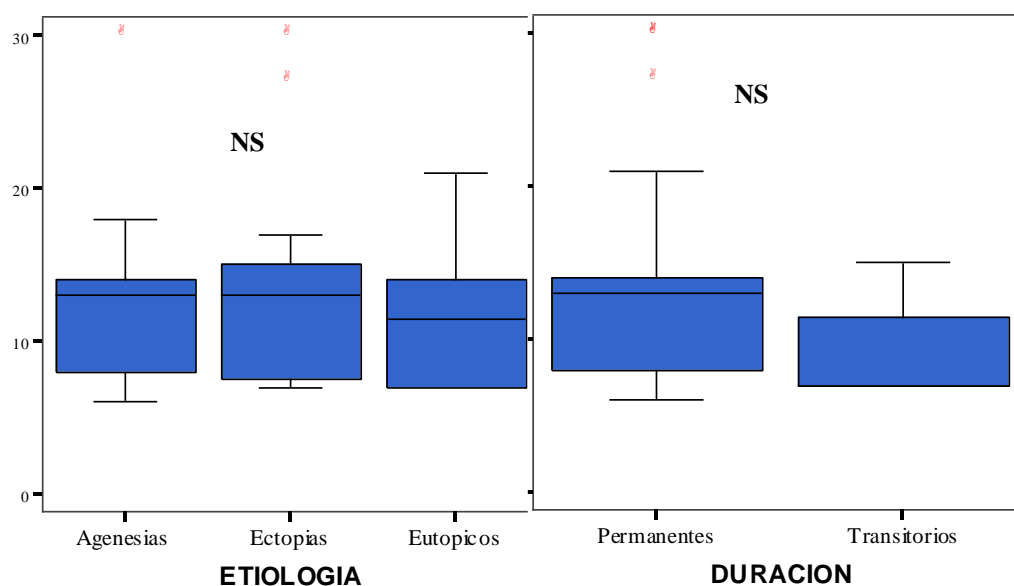


Figura 4.1.28: Comparación de la normalización de T4L (días) en función de los grupos etiológicos (NS) y de la duración del HC (NS)

También se ha llevado a cabo la misma comparación por *períodos de tiempo* (*Kruskal-Wallis*) y observamos diferencias ($p < 0.001$) entre los dos primeros períodos y el resto en ambas variables. *Tabla 4.1.19* y *Figuras 4.1.29* y *4.1.30*.

		<i>N</i>	<i>Media na</i>	<i>RIC</i>	<i>Míni mo</i>	<i>Máxi mo</i>	<i>Rango Promedio</i>	<i>p</i>
<i>NORM. TSH</i>	<i>1979-1984</i>	19	60	30-150	14	365	93.45	<i>**</i>
	<i>1985-1989</i>	12	18.50	14-80.25	14	150	75.42	
	<i>1990-1994</i>	9	14	7.5-17.5	7	21	43.94	
	<i>1995-1999</i>	23	14	10-21	7	120	49.15	
	<i>2000-2004</i>	27	13	9-15	7	50	39.96	
	<i>2005-2011</i>	21	13	11-15	7	40	44.31	
<i>NORM. T4L</i>	<i>1979-1984</i>	19	14	12-18	6	30	77.16	<i>**</i>
	<i>1985-1989</i>	12	14	14-14	13	17	82.50	
	<i>1990-1994</i>	8	11.50	7-14.75	7	14	39.83	
	<i>1995-1999</i>	8	10	7.25-15	6	21	47.35	
	<i>2000-2004</i>	6	9	7-14	7	19	45.76	
	<i>2005-2011</i>	10	9	7.50-13	7	27	51.29	

Tabla 4.1.19: Normalización TSH/T4L (días) distribuida en períodos de tiempo
(******** --> $p < 0.001$)

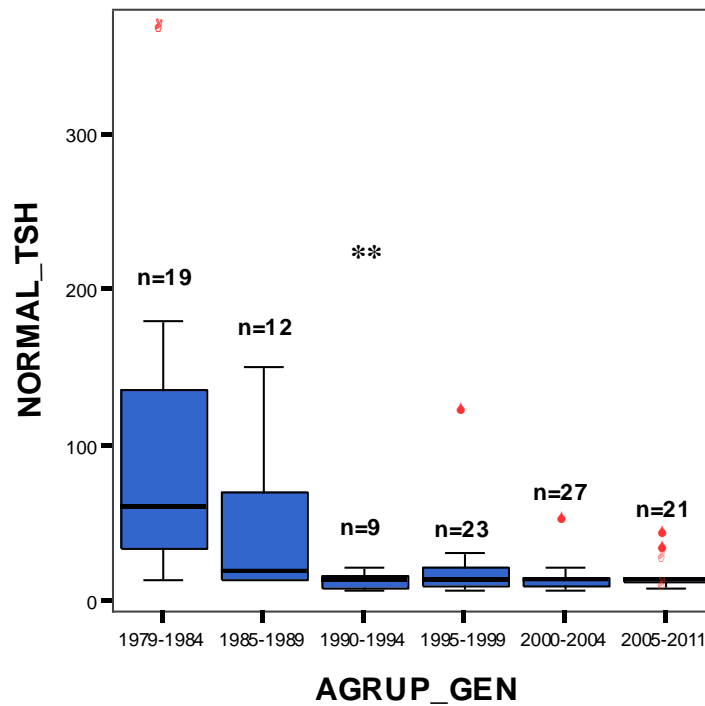


Figura 4.1.29: Normalización TSH (días) distribuida en períodos de tiempo.
 (** --> $p < 0.001$)

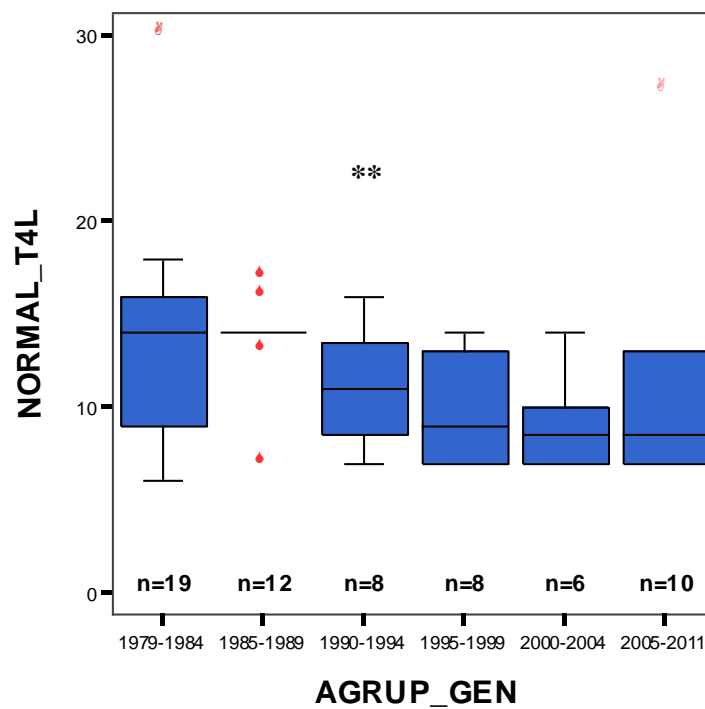


Figura 4.1.30: Normalización T4L (días) distribuida en períodos de tiempo.
 (** --> $p < 0.001$)

4.1.5 DATOS DE SEGUIMIENTO:

Una vez comenzado el tratamiento con LT4 se monitoriza mediante controles bioquímicos seriados de TSH y T4L, además de otros criterios clínicos.

En las *Tablas 4.1.20-4.1.22* se describen los valores de TSH, T4L y la dosis media LT4, para cada una de las edades registradas.

<i>TSH (μUI/mL)</i>					
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
CRIBADO	115	112,20	152,16	10,40	1167,00
CRIBADO 2ª	40	58,96	89,40	7,30	350,00
DIAGNOST.	115	121,20	134,78	6,49	880,00
0.25	109	8,90	22,01	0,00	133,48
0.50	106	4,19	17,57	0,01	180,00
0.75	104	4,70	11,23	0,01	80,00
1	107	4,95	8,71	0,01	76,10
1.50	98	3,56	5,86	0,00	38,25
2	109	4,42	7,80	0,01	62,55
3	107	3,97	6,11	0,02	41,53
4	102	3,16	3,47	0,01	22,33
5	96	2,84	3,02	0,03	19,63
6	91	2,94	4,46	0,01	37,43
7	84	2,80	2,98	0,01	18,98
8	78	2,46	2,20	0,01	10,35
9	73	2,99	3,36	0,01	18,28
10	65	3,20	3,69	0,01	22,44
11	59	2,47	2,20	0,01	8,11
12	56	3,39	3,02	0,10	13,98
13	53	3,60	3,71	0,12	17,15
14	46	5,42	10,17	0,05	50,74
15	38	2,79	2,92	0,07	11,86
ADULTO	38	1,92	1,16	0,07	5,05

Tabla 4.1.20: Valores séricos TSH (μUI/mL) en el seguimiento longitudinal.

<i>T4L (ng/dL)</i>					
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
DIAGNOST.	115	0,65	0,43	0,09	1,81
0.25	108	1,57	0,47	0,64	4,06
0.50	106	1,46	0,46	0,02	3,47
0.75	104	1,40	0,35	0,60	2,79
1	107	1,36	0,33	0,66	2,55
1.50	98	1,44	0,41	0,72	3,10
2	109	1,43	0,35	0,81	2,80
3	107	1,38	0,32	0,63	2,75
4	102	1,34	0,37	0,60	3,41
5	96	1,36	0,33	0,68	2,57
6	91	1,35	0,30	0,85	2,30
7	84	1,33	0,37	0,80	2,72
8	78	1,32	0,43	0,37	2,85
9	73	1,40	0,55	0,67	3,05
10	65	1,33	0,41	0,75	2,32
11	59	1,48	0,57	0,73	3,21
12	56	1,30	0,46	0,70	2,64
13	53	1,30	0,46	0,70	2,69
14	46	1,39	0,46	0,71	2,64
15	38	1,51	0,47	0,76	2,39
ADULTO	38	1,25	0,25	0,60	1,79

Tabla 4.1.21: Valores séricos T4L (ng/dL) en el seguimiento longitudinal.

<i>DOSIS LT4 (µg/Kg/día)</i>					
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
DIAGNOST.	111	11,07	3,01	3,50	15,43
0.25	102	6,48	1,94	1,88	12,00
0.50	103	5,13	1,88	1,28	10,20
0.75	101	4,77	1,64	1,27	8,50
1	106	4,59	1,73	1,02	9,29
1.50	98	4,41	1,65	0,90	8,20
2	109	4,49	1,63	0,94	8,01
3	104	4,13	1,49	0,77	7,62
4	91	4,06	1,42	0,75	7,24
5	86	3,93	1,45	0,70	7,08
6	80	3,74	1,41	0,38	8,04
7	73	3,61	1,32	0,91	7,33
8	68	3,21	1,09	0,91	6,90
9	62	3,07	1,10	0,90	7,03
10	54	2,70	0,78	1,00	4,79
11	51	2,50	0,58	1,14	4,20
12	48	2,26	0,44	1,05	3,04
13	46	2,26	0,54	0,95	3,20
14	43	2,28	0,65	0,83	3,90
15	37	2,32	0,60	0,81	3,50
ADULTO	38	2,26	0,48	0,93	3,58

Tabla 4.1.22: Dosis media LT4 (µg/Kg/día) en el seguimiento longitudinal.

En la *Figura 4.1.31* se representa la evolución de estas tres variables a lo largo de los años y se puede observar lo siguiente:

- Los **parámetros bioquímicos (TSH y T4L)** permanecen muy estables desde su normalización en las primeras semanas de vida. Únicamente aparece destacable un discreto pico de TSH entre los 13-14 años, coincidiendo con el final de la pubertad.
- La **dosis media de LT4** va disminuyendo progresivamente debido al ajuste del peso y se mantiene estable durante la pubertad y hasta la vida adulta.

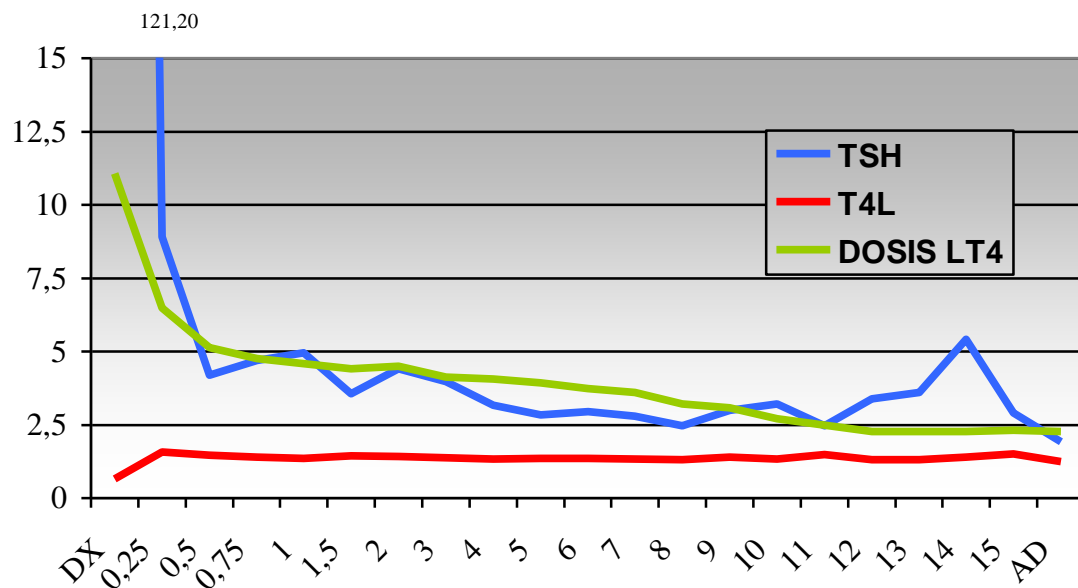


Figura 4.1.31: Evolución de los parámetros TSH/T4L y la dosis media LT4.

Seguidamente, se ha realizado una *comparación* de las diferentes variables (TSH, T4L y dosis media) en cada uno de los controles del *seguimiento longitudinal*, en función de los *grupos etiológicos*.

En la *Tabla 4.1.23* se observa la evolución de los valores de *TSH sérica*. Existen diferencias significativas entre los tres grupos los primeros 6 meses de edad. Una vez que se han normalizado permanecen sin diferencias, a excepción de los 5 años, valor que consideramos carente de significado clínico.

	TSH (μUI/mL)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	p
CRIBADO	28	207.22	219.88	37	107.04	114.86	50	62.80	99.33	**
CRIBADO 2ª	4	242.82	140.71	11	78.78	85.44	25	20.83	11.98	**
DIAGNOST.	28	226.78	199.32	37	113.96	101.24	50	67.44	59.01	**
0.25	26	22.82	32.53	37	5.93	22.15	46	3.43	5.72	**
0.50	26	10.29	34.89	36	1.57	2.79	44	2.72	3.04	*
0.75	26	8.85	21.27	36	2.59	3.73	42	3.94	3.71	NS
1	26	7.87	15.91	36	4.94	5.26	45	3.27	3.02	NS
1.50	20	4.65	8.17	34	3.38	3.74	44	3.21	6.04	NS
2	27	6.87	14.21	35	3.64	4.16	47	3.59	3.36	NS
3	27	3.94	8.10	33	4.28	6.35	47	3.78	4.57	NS
4	25	2.04	4.63	32	3.77	3.74	45	3.34	2.24	NS
5	25	1.36	1.98	31	2.93	3.06	40	3.70	3.24	*
6	23	2.49	7.82	30	3.39	3.31	38	2.85	1.80	NS
7	22	2.56	4.47	28	2.64	2.40	34	3.08	2.18	NS
8	19	1.85	2.75	28	2.32	2.08	31	2.96	1.85	NS
9	18	2.51	4.60	25	3.16	3.70	30	3.14	2.01	NS
10	16	2.95	4.22	23	3.33	4.81	26	3.23	1.95	NS
11	16	2.09	2.60	21	2.65	2.29	22	2.58	1.86	NS
12	15	2.99	3.38	19	3.56	2.77	22	3.52	3.09	NS
13	14	4.24	5.21	18	3.68	3.17	21	3.12	3.03	NS
14	15	4.73	8.95	17	6.17	12.25	14	5.26	9.24	NS
15	14	3.52	3.94	16	2.41	2.16	8	2.29	2.12	NS
ADULTO	17	1.78	0.90	16	1.94	1.51	5	2.33	0.52	NS

Tabla 4.1.23: Valores séricos TSH (μUI/mL) en el seguimiento longitudinal, distribuida por etiologías. (* --> p < 0.05, ** --> p < 0.001)

En la *Figura 4.1.32* se representa la evolución de la TSH por etiologías y puede comprobarse una gran similitud en las tres curvas. En las agenesias los valores descienden de forma más paulatina. También resulta destacable el pequeño repunte de entre los 13 y 14 años, que se mantiene en todos los grupos.

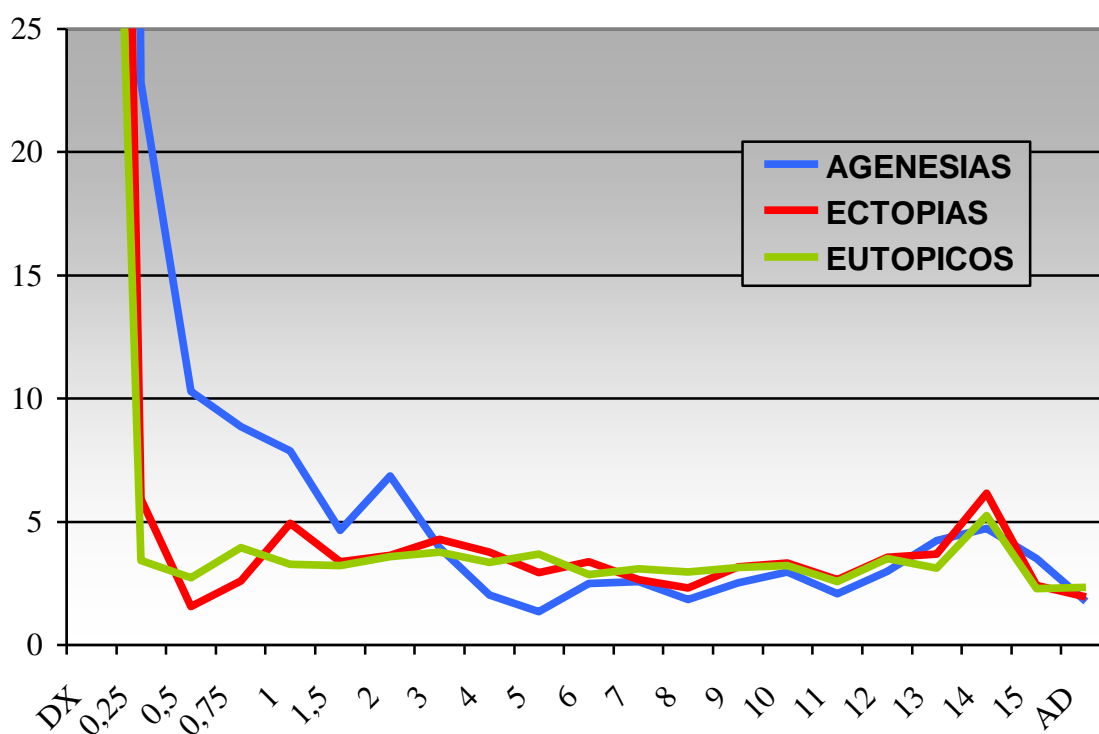


Figura 4.1.32: Comparación de los valores de TSH por grupos etiológicos.

En la *Tabla 4.1.24* se observa la evolución de los valores de **T4L sérica**.

Podríamos distinguir tres períodos, tras la normalización de este parámetro:

1. Desde los 3 meses hasta los 6 años no existen diferencias entre los grupos.
2. Entre los 6 y los 13 años aparecen diferencias entre el grupo de los agenesias, que presentan valores significativamente superiores, y los eutópicos.
3. A partir de los 14 años y en la edad adulta desaparecen dichas diferencias.

	T4L (ng/dL)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	p
DIAGNOST.	28	0.24	0.12	37	0.72	0.34	50	0.83	0.47	**
0.25	26	1.32	0.35	36	1.84	0.58	46	1.51	0.33	**
0.50	26	1.50	0.52	36	1.58	0.44	44	1.33	0.42	NS
0.75	26	1.39	0.43	36	1.49	0.32	42	1.33	0.30	NS
1	26	1.36	0.41	36	1.36	0.29	45	1.35	0.32	NS
1.50	20	1.44	0.55	34	1.54	0.43	44	1.35	0.29	NS
2	27	1.39	0.38	35	1.50	0.37	47	1.40	0.32	NS
3	27	1.42	0.35	33	1.44	0.34	47	1.32	0.29	NS
4	25	1.41	0.47	32	1.42	0.38	45	1.30	0.26	NS
5	25	1.42	0.22	31	1.42	0.40	40	1.28	0.32	NS
6	23	1.47	0.29	30	1.39	0.28	38	1.24	0.29	NS
7	22	1.55	0.43	28	1.39	0.31	34	1.15	0.30	**
8	19	1.60	0.36	28	1.40	0.46	31	1.09	0.32	**
9	18	1.71	0.55	25	1.49	0.49	30	1.13	0.48	*
10	16	1.49	0.37	23	1.47	0.36	26	1.10	0.39	*
11	16	1.76	0.40	21	1.53	0.50	22	1.22	0.63	*
12	15	1.49	0.49	19	1.34	0.34	22	1.14	0.49	*
13	14	1.62	0.48	18	1.33	0.39	21	1.06	0.38	*
14	15	1.61	0.47	17	1.43	0.38	14	1.32	0.48	NS
15	14	1.63	0.50	16	1.41	0.35	8	1.50	0.65	NS
ADULTO	17	1.28	0.25	16	1.23	0.26	5	1.24	0.25	NS

Tabla 4.1.24: Valores séricos T4L (ng/dL) en el seguimiento longitudinal, distribuida por etiologías. (* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.001$)

En la *Figura 4.1.33* se representa la evolución de la T4L por etiologías y al igual que con la TSH, observamos curvas muy similares . En este caso lo más destacable es que tanto los años previos a la pubertad como en la misma, los valores de T4L se mantienen más elevados en las agenesias que en las ectopias y los de este último grupo más altos que en los eutópicos.

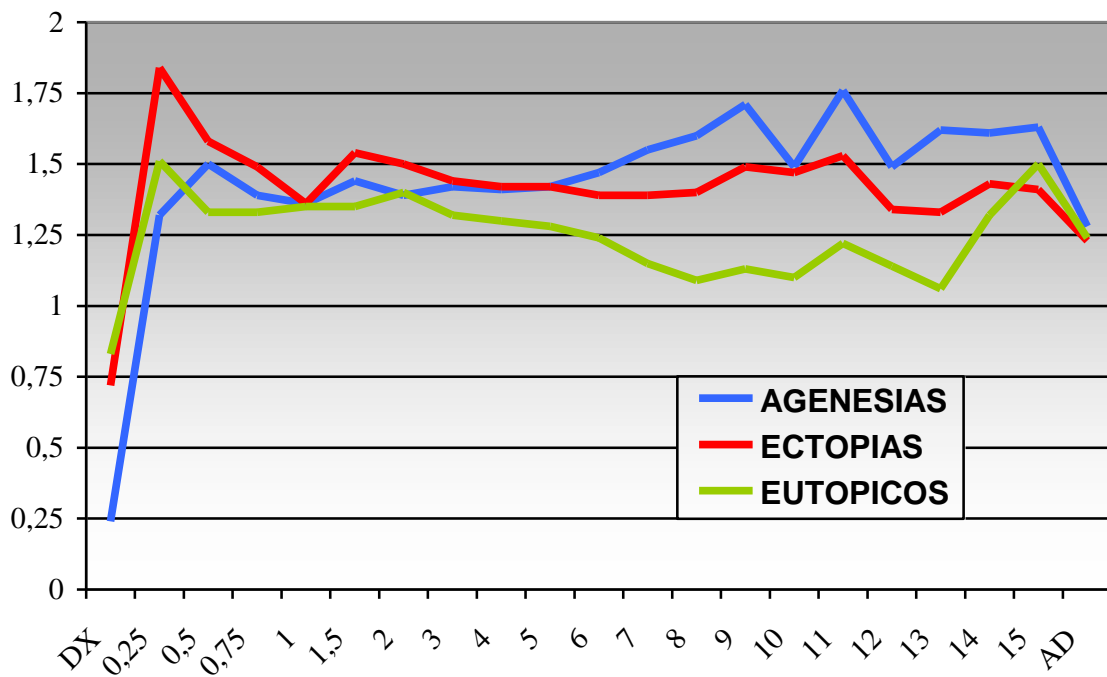


Figura 4.1.33: Comparación de los valores de T4L por grupos etiológicos.

En la *Tabla 4.1.25* se presenta la comparativa de la *dosis media inicial de LT4*. Se observa que inicialmente se instaure la misma dosis a todos los grupos. Desde el primer control a los 3 meses aparecen diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos, que van siendo cada vez menores hasta desaparecer completamente a los 14 años y mantenerse igual en la edad adulta.

	DOSIS LT4 (μg/Kg/día)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	p
DIAGNOST.	28	10.62	3.31	37	11.74	2.78	50	10.81	2.96	NS
0.25	26	7.72	1.52	36	6.79	1.33	46	5.40	2.08	**
0.50	26	6.66	1.26	36	5.46	1.28	41	3.88	1.85	**
0.75	26	6.01	1.04	36	5.06	1.31	39	3.68	1.57	**
1	26	6.08	1.31	36	4.81	1.13	44	3.54	1.66	**
1.50	20	5.66	1.03	34	5.02	1.11	44	3.36	1.61	**
2	27	5.73	1.02	35	4.89	1.04	47	3.49	1.68	**
3	27	5.43	0.88	33	4.52	0.89	44	3.04	1.38	**
4	25	5.33	1.06	32	4.21	0.77	34	3.00	1.31	**
5	25	5.01	1.06	31	4.20	0.95	30	2.45	1.35	**
6	23	4.85	1.31	30	3.82	0.87	27	2.71	1.23	**
7	22	4.61	1.25	28	3.56	0.65	23	2.72	1.37	**
8	19	4.01	1.07	28	3.23	0.69	21	2.46	1.04	**
9	18	3.84	1.14	25	3.06	0.74	19	2.36	1.00	**
10	16	3.04	0.57	23	2.73	0.69	15	2.27	0.93	*
11	16	2.65	0.36	21	2.59	0.55	14	2.20	0.73	NS
12	15	2.44	0.32	19	2.31	0.31	14	2.00	0.59	NS
13	14	2.40	0.39	18	2.42	0.49	14	1.91	0.59	NS
14	15	2.30	0.63	17	2.43	0.54	11	2.02	0.79	NS
15	14	2.35	0.58	16	2.37	0.59	7	2.13	0.72	NS
ADULTO	17	2.36	0.54	16	2.17	0.47	5	2.21	0.29	NS

Tabla 4.1.25: Dosis media LT4 (µg/Kg/día) en el seguimiento longitudinal, distribuida por etiologías. (* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.001$)

En la *Figura 4.1.34* se representa la evolución de la dosis media de LT4 por etiologías y de la misma manera que con los parámetros bioquímicos, las curvas son muy reproducibles, pero en este caso existen algunas diferencias. En los extremos (al diagnóstico y desde los 10 años prácticamente) los valores son iguales. En el resto de edades, las curvas son paralelas con una dosis media progresivamente decreciente hasta alcanzar la estabilidad e igualdad. Los valores son mayores en las agenesias que en las ectopias y a su vez, éstos mayores que los eutópicos.

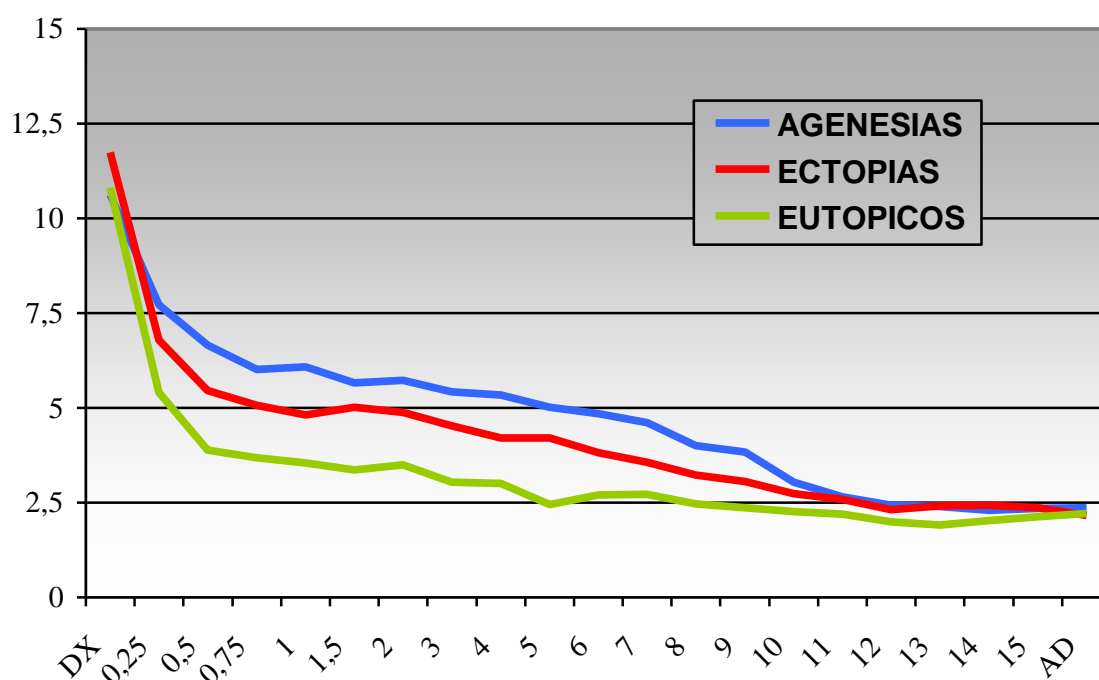


Figura 4.1.34: Comparación de la dosis media de LT4 por grupos etiológicos.

Otro análisis que se ha realizado es la *correlación entre los valores séricos de TSH y T4L*, para cada EC. En la *Tabla 4.1.26* podemos ver que existe una correlación negativa, con diferentes niveles de significación estadística, en la mayoría de los controles. Únicamente la correlación carece de significación estadística a los 13 años y en la edad adulta, probablemente por la disminución del tamaño muestral.

<i>Edad</i>	<i>n</i>	<i>Coficiente de Correlación</i>	<i>P</i>
DIAGN.	115	-0.422	**
0.25	108	-0.393	**
0.50	106	-0.222	*
0.75	104	-0.270	**
1	107	-0.386	**
1.5	98	-0.220	*
2	109	-0.218	*
3	107	-0.277	**
4	102	-0.208	*
5	96	-0.203	*
6	91	-0.288	**
7	84	-0.214	*
8	78	-0.224	*
9	73	-0.381	**
10	65	-0.338	**
11	59	-0.527	**
12	56	-0.300	*
13	53	-0.135	NS
14	46	-0.359	*
15	38	-0.482	**
ADULTO	38	-0.244	NS

Tabla 4.1.26: Correlación de Pearson entre los valores séricos de TSH y T4L en las diferentes edades cronológicas. (** --> $p < 0.01$, * --> $p < 0.05$)

En el seguimiento de los pacientes con HC, uno de los hitos importantes es la **REEVALUACIÓN DIAGNÓSTICA**, que habitualmente se realiza a los 3 años de edad.

En nuestra muestra de 115 pacientes, se ha llevado a cabo en el 53.04% (n: 61) y a la edad media de 35.2 ± 7.68 meses. Valorando únicamente éstos, se observa que:

- El 67.21% (n: 41) presentaron TSH > 10 mUI/mL siendo diagnosticados definitivamente de **HC permanente**. Se reinició en todos ellos la terapia con LT4.
- En el 9.8% (n: 6) la TSH se situaba entre 5-10 mUI/mL. Se catalogaron de **Hipertirotropinemia persistente**. En la mitad de ellos se reinició tratamiento, siendo necesaria una segunda reevaluación para suspenderlo definitivamente y considerarlos como HC transitorio. Los otros 3 pacientes siguieron controles analíticos sin tratamiento y tras objetivarse normalización de TSH se consideraron también HC transitorio.
- El 22.9% restante (n: 14) mostraron TSH < 5 mUI/mL y se suspendió definitivamente LT4 siendo clasificados como **HC transitorio**.

En el resto de la muestra (n: 54) no se realizó la reevaluación diagnóstica. De ellos, 52 pacientes se consideraron HC permanentes desde un primer momento y no fue necesario suspender LT4. Por otro lado, en 2 se suspendió el tratamiento antes de los 3 años de edad al detectarse TSH suprimidas y existir una causa conocida de HC transitorio.

En la *Figura 4.1.35* se reflejan los resultados de nuestra reevaluación diagnóstica.

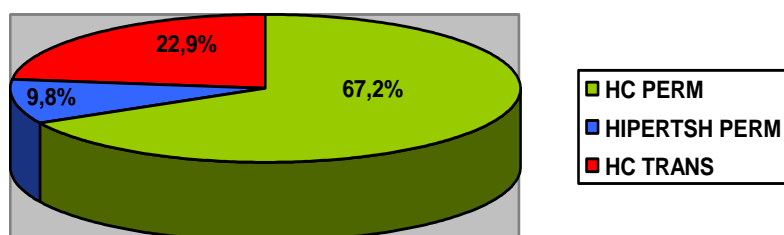
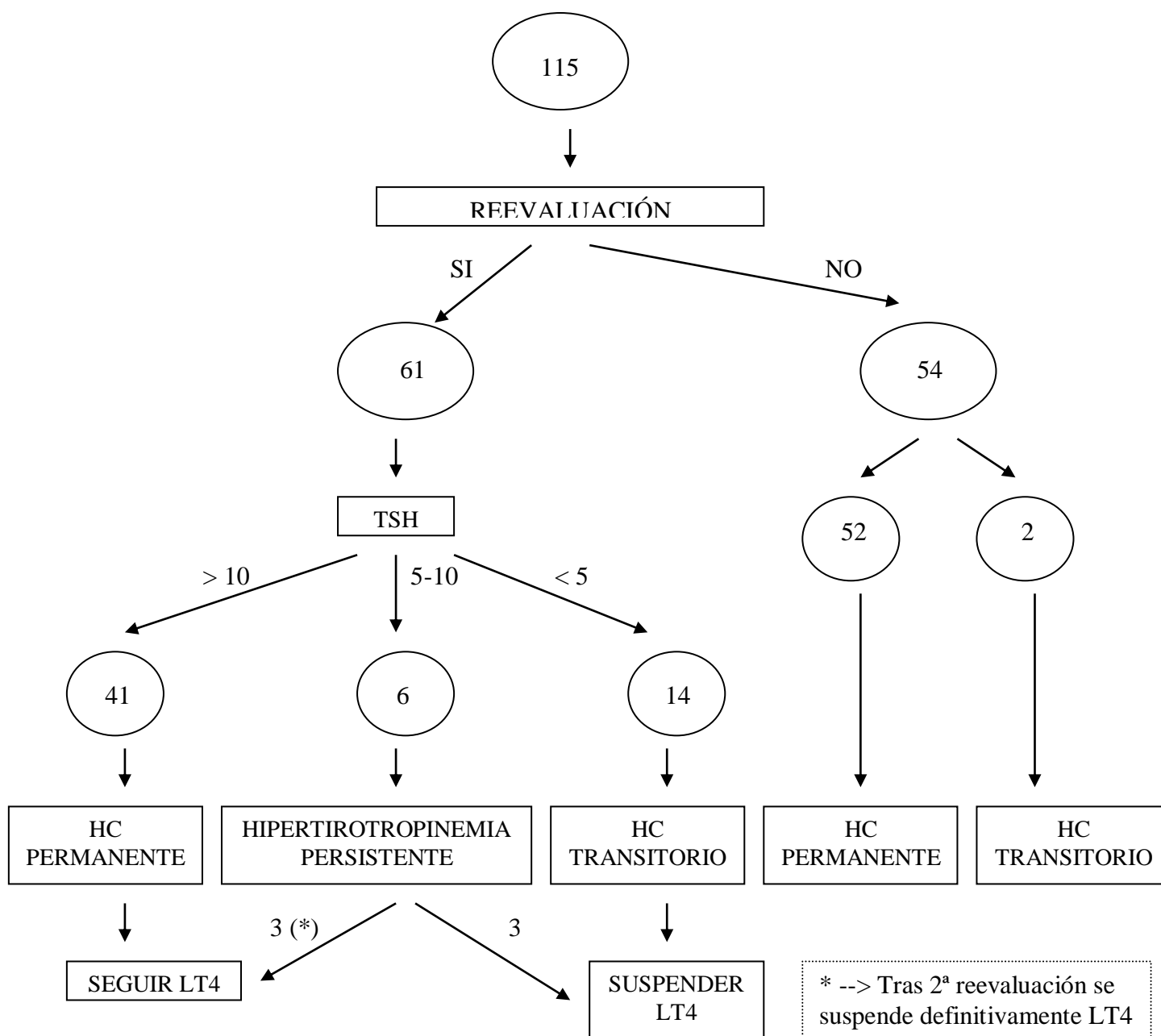


Figura 4.1.35: Esquema y resultados de la reevaluación diagnóstica.

Se han analizado los valores medios de TSH y T4L tras la retirada del tratamiento y se han *comparado entre los diferentes grupos etiológicos*. En la *Tabla 4.1.27* se observan estos datos, así como los casos reevaluados en cada etiología y aquéllos en los que se ha reiniciado el tratamiento. En esta tabla se ha considerado exclusivamente la reevaluación realizada a los 3 años de edad.

	Reevaluación Diagnóstica (n/%)	Reinicio LT4 (n/%)	TSH		T4L	
			Mediana	RIC	Mediana	RIC
AGENESIAS	17 (60,7%)	17 (100%)	65	46,50-124	0,16	0,12-0,22
ECTOPIAS	3 (8,1%)	3 (100%)	46	32-160	0,14	0,14-0,31
EUTOPICOS	41 (82%)	21 (51.2%)	7,62	4,6-16,55	1,08	0,76-1,25
TOTAL	61 (53 %)	41 (67,2%)	18,50	6,71-67	0,75	0,16-1,11
p	**	**	**		**	

Tabla 4.1.27: Comparación de los aspectos relacionados con la reevaluación diagnóstica a los 3 años de edad en los diferentes grupos etiológicos. (** --> $p < 0.001$)

Al realizar el análisis estadístico mediante los test de *Chi2* y *Kruskal-Wallis* se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Las ectopias se reevalúan menos que el resto de grupos. La suspensión definitiva del tratamiento se produce exclusivamente en los eutópicos, resultando el 48.8% HC transitorios. Los valores de TSH y T4L tras la reevaluación diagnóstica son inferiores y superiores respectivamente en los eutópicos respecto a los otros dos grupos.

En las siguientes figuras se representan estas diferencias. Las primeras son sendos gráficos de barras en los que se observa el porcentaje de reevaluaciones (*Figura 4.1.36*) y el porcentaje de reinicio de tratamiento (*Figura 4.1.37*). En las otras aparecen gráficos de cajas mostrando la comparación de los valores séricos de TSH/T4L (*Figuras 4.1.38a/38b*).

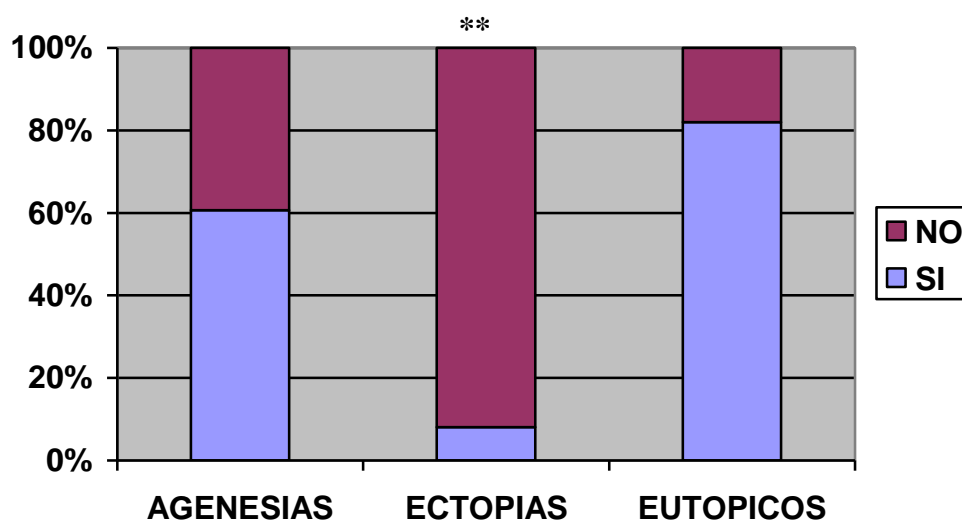


Figura 4.1.36: Porcentaje de Reevaluaciones diagnósticas en los diferentes grupos etiológicos. (** --> $p < 0.001$)

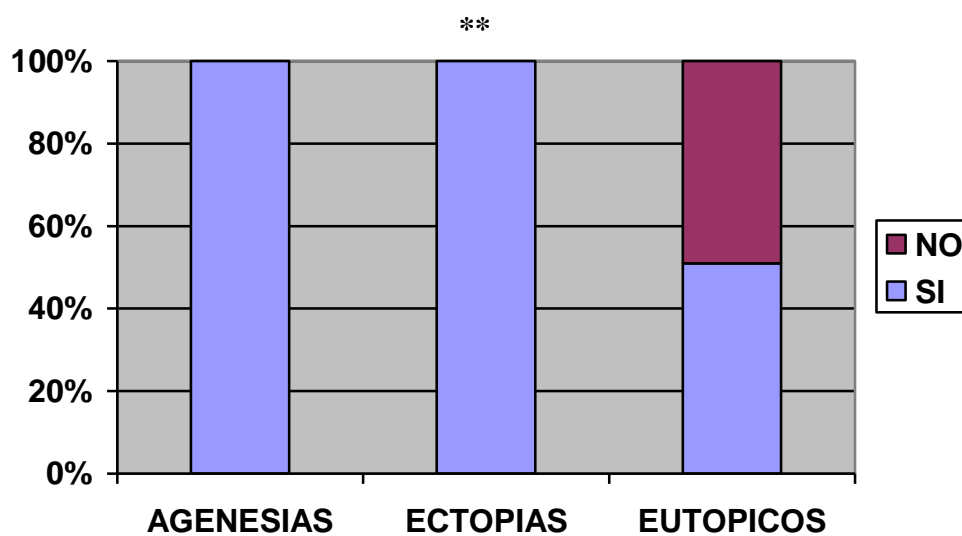


Figura 4.1.37: Porcentaje de Reinicio del tratamiento en los diferentes grupos etiológicos. (** --> $p < 0.001$)

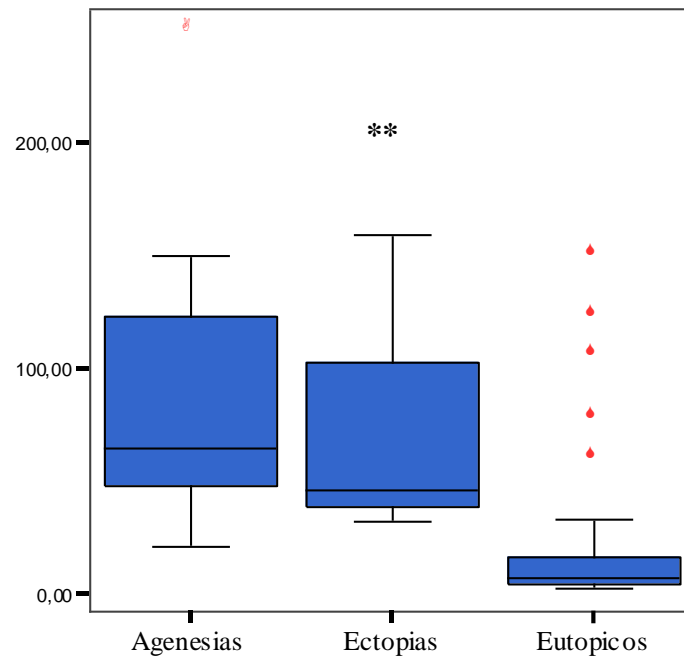


Figura 4.1.38a: Niveles séricos de TSH en los diferentes grupos etiológicos
(** --> $p < 0.001$)

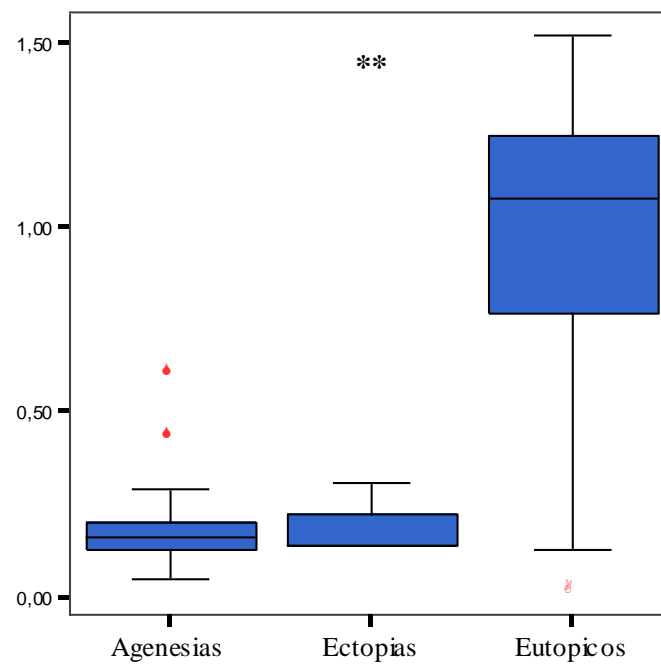


Figura 4.1.38b: Niveles séricos de T4L en los diferentes grupos etiológicos
(** --> $p < 0.001$)

4.1.6 OPTIMIZACION DE LOS PROGRAMAS DE CRIBADO:

El programa del HUMS ha experimentado las siguientes medidas de optimización a lo largo de la historia:

- En **1979** se inicia el programa de cribado con una dosis inicial de LT4 de 8-10 $\mu\text{g/Kg/día}$ y el punto de corte de TSH se estableció en 25 $\mu\text{UI/mL}$.
- En **1990** se incrementa la dosis inicial de LT4 a 10-15 $\mu\text{g/Kg/día}$ y desciende el punto de corte de TSH a 20 $\mu\text{UI/mL}$.
- En **1995** se adelanta la obtención de la muestra de sangre de talón de los RN a las 48-72 horas y se vuelve a disminuir el punto de corte de TSH a 10 $\mu\text{UI/mL}$.

Para evaluar el impacto de estos acontecimientos, se ha decidido comparar algunos de los principales parámetros de nuestro estudio teniendo en cuenta las medidas de optimización comentadas; así hemos dividido en tres períodos:

- 1979-1989
- 1990-1995
- 1996-2011

Los parámetros comparados han sido: número de casos/año, etiología, datos del estudio de confirmación (edad en días, TSH cribado, TSH, T4L y TGB séricas, índice de Letarte y maduración ósea), dosis de LT4 y respuesta (normalización TSH y T4L). En la *Tabla 4.1.28* se expresan la mediana y el RIC, así como el nivel de significación de las diferencias encontradas en los test de *Chi2* y *Kruskal-Wallis*. Se observa un incremento del número de casos/año a partir del tercer período. Existe una evolución progresiva hacia formas más leves de HC, que se visualiza inicialmente en un mayor porcentaje de HC eutópicos y transitorios. Como consecuencia directa de este último

hecho, los valores de TSH e índice de Letarte aumentan progresivamente, mientras que la T4L, los núcleos de osificación de las rodillas y la normalización de TSH/T4L disminuyen. La dosis media inicial de LT4 aumenta significativamente de 8.09 a 12.03 µg/Kg/día. La edad de inicio de tratamiento desciende significativamente de 15 a 9 días, siendo un dato muy relevante el porcentaje de casos que se diagnostican en los primeros 15 días de vida, que pasa del 46% al 86.6%.

	1979-1989	1990-1995	1996-2011	p
N (casos/año)	32 (2.9)	11 (1.8)	72 (4.5)	-
SEXO (%)				
- Varón	25	36.3	45.8	NS
- Mujer	75	63.7	54.2	
ETIOLOGÍA (%)				
- Agenesias	56.2	18.1	11.1	**
- Ectopias	28.1	63.8	29.1	
- Eutópicos	15.7	18.1	59.8	
DURACION (%)				
- Permanentes	84.3	100	77.7	NS
- Transitorios	15.7	0	22.3	
TSH CRIBADO	100 (60-195,2)	100 (65-190)	34,4 (16-116,7)	**
ESTUDIO CONFIRMACION				
- TSH	146,5 (100-201,5)	73 (67-200)	60,8 (29,3 110,7)	**
- T4L	0,27 (0,16-0,47)	0,39 (0,20-0,60)	0,89 (0,40-1,18)	**
- Letarte	5 (3,12-6,50)	4,5 (2-7)	1,50 (0-4,37)	**
- Rx. rodillas	5,59 (0,0-24,42)	10,78 (0,0-22,9)	26,50 (4,89-34)	**
EDAD INICIO LT4				**
- días	15 (12-22)	12 (7-15)	9 (6-13)	
- % < 15 días	46	72.2	86.6	
DOSIS INICIO LT4 (µg/Kg/día)	8,09 (7,29-9,00)	14,13 (12,9-14,9)	12,03 (10,1-14,1)	**
NORMALIZACIÓN (días)				
- TSH	51 (17-120)	14 (8-21)	13 (10-15)	**
- T4L	14 (13-18)	11.5 (7-14)	9 (5-14)	**

Tabla 4.1.28: Impacto de las medidas de optimización del cribado neonatal.

(** --> p < 0.001)

En la siguiente tabla (*Tabla 4.1.29*) se expresa el resultado del test de *Kruskal-Wallis* de los parámetros anteriores y sus rangos promedios. Se observa como existen grandes diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) que se irán explicando y representando en los próximas diagramas de cajas.

	GRUPOS AÑOS	N	Rango promedio	p
TSH CRIBADO	1979-1990	32	76,67	**
	1991-1995	11	76,23	
	1996-2011	72	46,92	
DIAS	1979-1990	32	79,89	**
	1991-1995	11	55,95	
	1996-2011	68	44,76	
TSH DIAGNOSTICO	1979-1990	32	80,81	**
	1991-1995	11	68,23	
	1996-2011	72	46,30	
T4L DIAGNOSTICO	1979-1990	32	31,44	**
	1991-1995	11	41,32	
	1996-2011	72	72,35	
RX. RODILLAS	1979-1990	32	44,73	**
	1991-1995	11	47,45	
	1996-2011	71	64,81	
LETARTE	1979-1990	32	78,55	**
	1991-1995	11	70,64	
	1996-2011	72	46,94	
DOSIS INICIAL	1979-1990	32	29,95	**
	1991-1995	11	90,41	
	1996-2011	72	65,51	
NORMALIZACIÓN TSH	1979-1990	31	86,47	**
	1991-1995	11	52,91	
	1996-2011	69	42,80	
NORMALIZACION FT4	1979-1990	31	79,23	**
	1991-1995	11	42,23	
	1996-2011	69	47,76	

Tabla 4.1.29: Resultado del test de *Kruskal-Wallis* en la comparación de las medidas de optimización del cribado neonatal. (** --> $p < 0.001$)

En la *Figura 4.1.39* se representa la evolución de la etiología del HC. Existen diferencias significativas entre los tres períodos en la prueba de χ^2 . Resulta llamativo el descenso progresivo del número de agenesias. También se observa un incremento del grupo de eutópicos, sobre todo a expensas de formas leves y transitorias de HC.

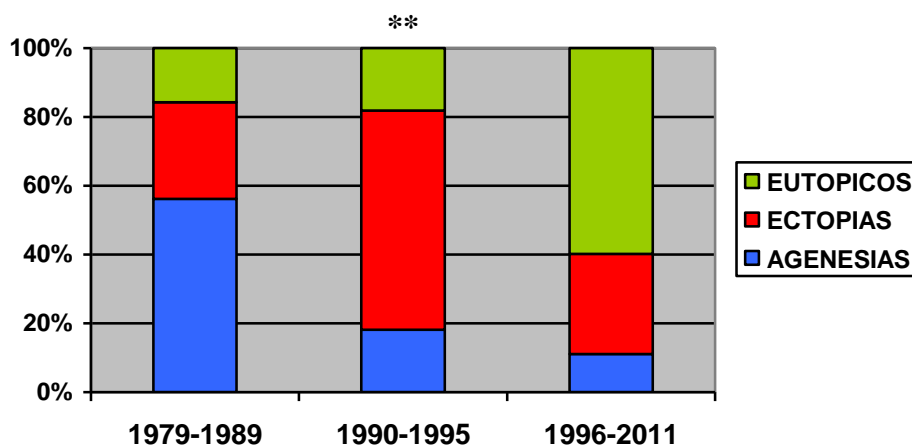
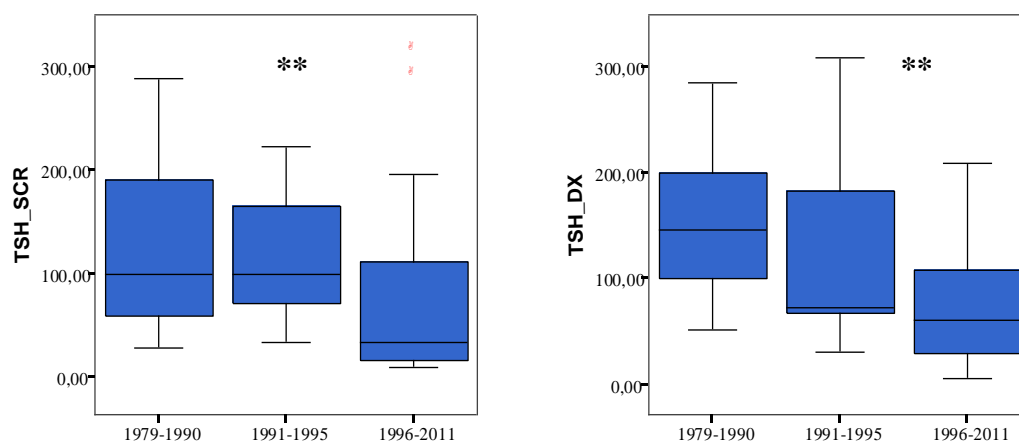


Figura 4.1.39: Etiologías del HC en los diferentes períodos (**--> $p < 0.001$)

En las *Figuras 4.1.40a* y *4.1.40b* se contempla la evolución de los valores de TSH, tanto en cribado como en suero al diagnóstico. Existe un descenso progresivo, con diferencias significativas ($p < 0.001$) entre el tercer período y los dos primeros en el cribado y entre el primer período y el resto en suero.

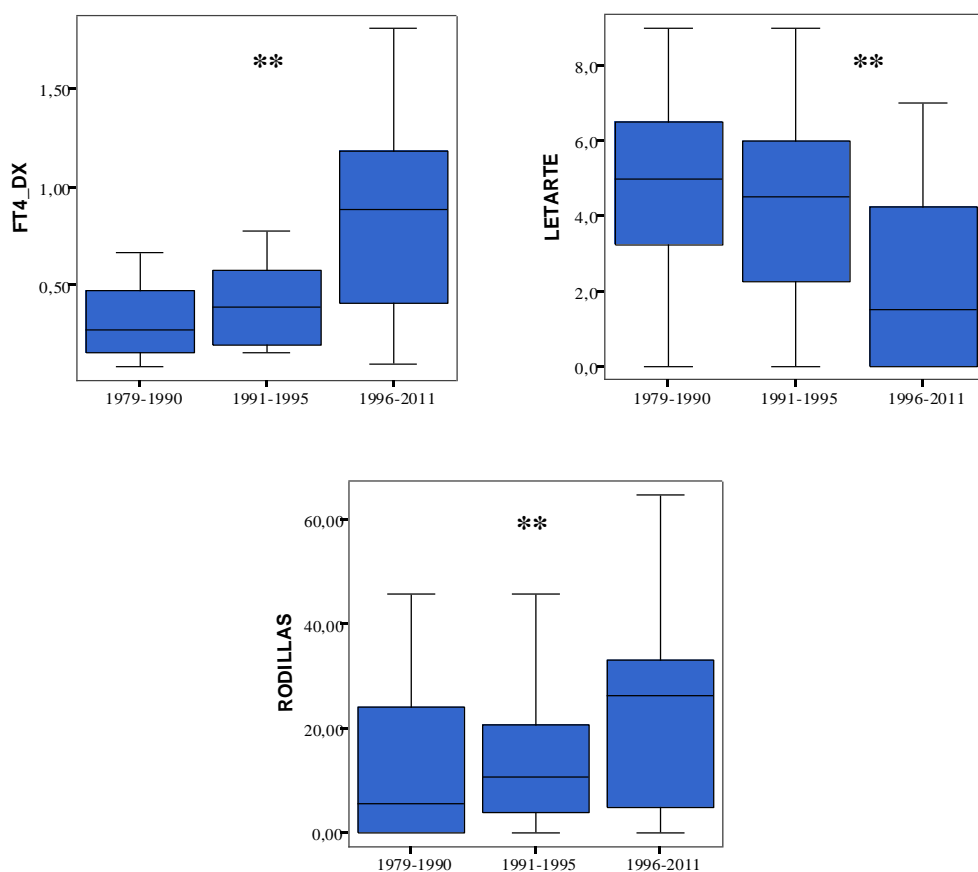


Figuras 4.1.40a/b: Evolución de los valores de TSH en los diferentes períodos.

(** --> $p < 0.001$)

En la Figuras 4.1.41-4.1.43 se analizan la T4L al diagnóstico, el índice de Letarte y la superficie de osificación de las rodillas respectivamente. Al igual que sucedía con la TSH, existe una estrecha relación con la etiología del HC en cada período. Con el descenso del número de agenesias y formas graves y permanentes de HC se modifican estos parámetros, de tal forma que:

- El valor de T4L y la superficie de los núcleos de osificación se incrementan, apareciendo diferencias significativas entre el tercer período y los dos primeros.
- El índice de Letarte disminuye, también con diferencias significativas entre los mismos períodos.



Figuras 4.1.41-4.1.43: Evolución de los parámetros del estudio de confirmación en diferentes períodos. (T4L diagnóstico, Letarte y superficie de osificación rodillas)

(** --> $p < 0.001$)

En la *Figura 4.1.44* se analiza la evolución de la edad (días de vida) de inicio del tratamiento con LT4. En esta gráfica se reflejan perfectamente las medidas de optimización del programa de cribado y se observa un descenso progresivo de la misma, desde 15 hasta 9 días, con diferencias significativas entre el primer y tercer período.

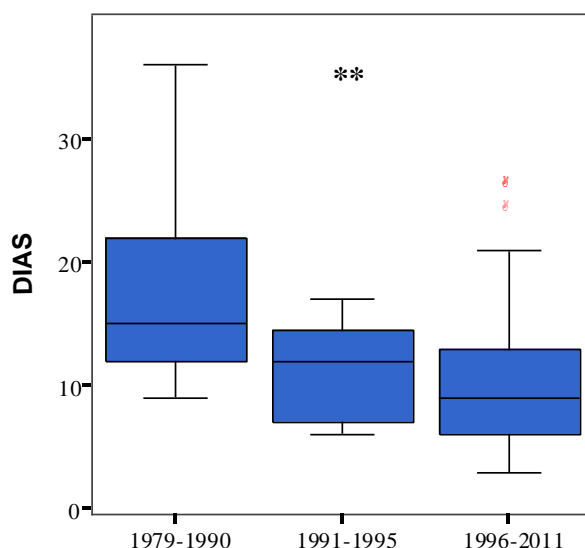
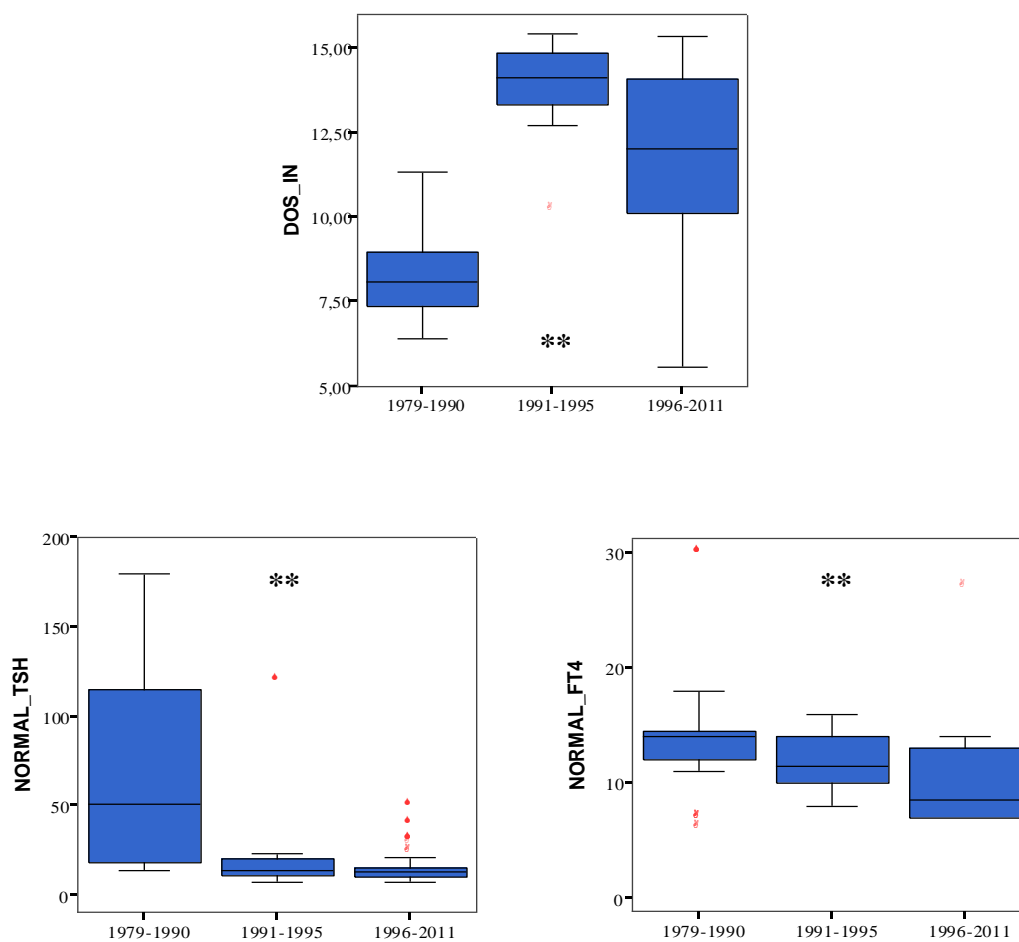


Figura 4.1.44: Evolución edad inicio de tratamiento con LT4 (** --> $p < 0.001$)

En las *Figuras 4.1.45-4.1.47* se muestra la evolución de la dosis media inicial de LT4 y su respuesta (normalización de TSH/T4L). Se observa un incremento progresivo de la dosis media inicial de LT4 y una normalización más precoz de los parámetros bioquímicos (TSH, T4L), reflejo de las medidas de optimización del cribado.

En cuanto a la dosis media de LT4, en el primer período es significativamente inferior a los otros dos, pero el tercero presenta una dosis algo menor que el segundo sin que la diferencia sea significativa.

Respecto a la normalización de TSH/T4L, las diferencias resultan estadísticamente significativas entre el primer período y el resto. Se recuerda que en la normalización de T4L únicamente se han tenido en cuenta aquéllos con T4L inicial disminuida.



4.1.45-1.47: Evolución de los parámetros del tratamiento de LT4.
(dosis media inicial y respuesta en forma de normalización TSH/T4L)
(** --> $p < 0.001$)

4.2 ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO.

Este apartado ha sido clasificado en los siguientes apartados.

1. DESCRIPTIVO DE LOS PARÁMETROS AUXOLÓGICOS.
COMPARACIÓN POR SEXO Y ETIOLOGÍAS.
2. DESCRIPCIÓN DE LOS PERCENTILES DE LONGITUD/TALLA DE
NUESTRA POBLACIÓN. COMPARACIÓN CON ESTUDIO
LONGITUDINAL DE ANDREA PRADER.
3. ESTUDIO DE CORRELACIONES:
 - TALLAS Vs TALLA DIANA.
 - PRONÓSTICOS DE CRECIMIENTO Vs TALLA FINAL.
4. ESTUDIO DE LA PUBERTAD.

4.2.1 DESCRIPTIVO DE LOS PARÁMETROS AUXOLÓGICOS. COMPARACIÓN POR SEXO Y ETIOLOGÍAS.

En este apartado se han analizado los siguientes parámetros auxológicos.

- *Longitud/Talla. (L/T)*
- *Peso. (P)*
- *Perímetro cefálico. (PC)*
- *Edad Ósea. (EO)*
- *Pronóstico de crecimiento. (PxC)*
- *Diferencia entre Pronóstico de Crecimiento y Talla Diana. (PxC-TH)*

Todas las variables están expresadas de forma longitudinal, en *SDS* para cada EC y siguen un patrón de normalidad (*Kolmogorov-Smirnov*). Para cada una de las variables hemos elaborado 3 tablas y 3 figuras, que pasamos a explicar:

- Respecto a las **TABLAS**, se presenta en primer lugar una *descriptiva* del total de la muestra en la que se pueden ver media, DE y rango para cada EC. Las otras dos son sendas *comparaciones* en función del *sexo* y de la *etiología* empleando las pruebas *t de Student* y *ANOVA* respectivamente. En las comparaciones con escaso número de individuos por grupo se han empleado pruebas no paramétricas: *U de Mann-Whitney* y *Kruskal-Wallis* respectivamente.
- En cuanto a las **FIGURAS**, son gráficos de líneas que representan las tablas anteriores. En la primera, que corresponde al total de la muestra, se expresa la variable en forma de media $\pm 2SDS$ y en las otras dos (comparación por sexos y etiologías) únicamente aparece la media de cada grupo comparado.

En cuanto a la **Longitud/Talla** observamos un patrón muy similar en todas las Tablas y Figuras, sin apenas diferencias estadísticamente significativas.

- En la *Tabla y Figura 4.2.1* se puede ver que nuestra población es para cada EC muy parecida al grupo control. La SDS oscila entre un mínimo de -0.17 al nacimiento y un máximo de 0.49 a los 13 años. Entre los 7-8 años y los 12-13 años las SDS alcanzan valores algo superiores, por lo que nuestros pacientes son discretamente más altos, de forma relativa, durante esta época de la vida. El valor de la TF aparece similar a los controles y superior a su TH.
- En la *Tabla y Figura 4.2.2* se analiza la comparación por sexos. No existen diferencias entre ambos grupos. Las mujeres presentan también los valores máximos en dos momentos bien diferenciados, a los 7 (0.52) y 13 años (0.49). Sin embargo en los varones, este incremento de SDS aparece de forma más tardía y sostenida, entre los 10 y 14 años (0.40 - 0.48). La TF en ambos sexos se encuentra muy similar a la población control.
- En la *Tabla y Figura 4.2.3* se refleja la comparación por etiologías. En líneas generales, a partir de los 6 años, las agenesias se encuentran más bajas que las ectopias y éstas más bajas que los eutópicos. Las diferencias estadísticamente significativas aparecen a partir de los 14 años y en la TF. En las pruebas *post hoc* las diferencias existen entre las agenesias y el resto, tanto a los 14 y 15 años, como en la TF y TH. En todos los grupos, se mantienen también los valores máximos de SDS en las edades nombradas con anterioridad, a los 7-8 y a los 12-13 años.

LONGITUD/TALLA (SDS)					
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
0	115	-0.17	0.84	-2.54	1.58
0.25	102	0.11	0.94	-3.40	1.94
0.50	103	0.19	0.95	-2.25	2.81
0.75	102	0.14	0.95	-2.27	2.73
1	107	0.16	1.03	-3.25	3.26
1.50	98	0.05	1.01	-2.38	2.81
2	109	0.09	0.97	-2.84	2.80
3	107	0.03	1.03	-3.06	2.85
4	102	0.13	0.99	-2.69	2.97
5	96	0.19	0.97	-2.67	2.76
6	91	0.30	0.98	-2.75	3.04
7	84	0.43	0.97	-1.34	3.20
8	78	0.44	0.99	-1.29	3.16
9	73	0.37	1.01	-1.55	2.43
10	63	0.37	0.98	-1.32	2.38
11	57	0.38	1.08	-1.72	2.54
12	54	0.44	1.01	-1.47	2.60
13	50	0.49	1.01	-1.25	2.55
14	44	0.23	0.99	-1.47	2.53
15	36	0.02	0.88	-1.46	1.57
ADULTO	38	-0.15	0.90	-2.10	1.42
TH	115	-0.39	0.97	-3.26	1.75

Tabla 4.2.1: LONGITUD/TALLA del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

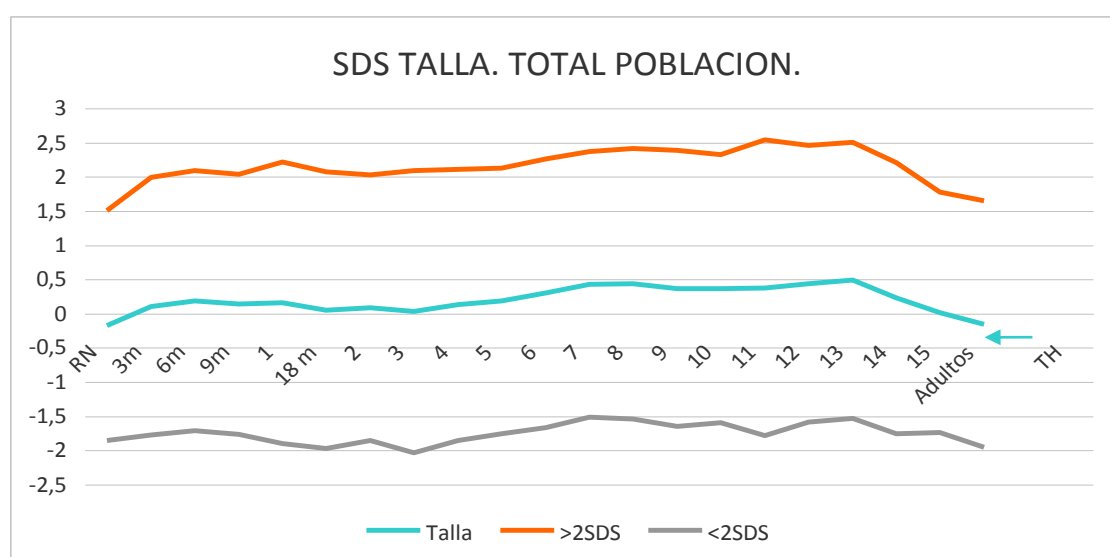


Figura 4.2.1: LONGITUD/TALLA del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica. ($x \pm 2$ SDS). Flecha = TH.

	LONGITUD/TALLA (SDS)						
	VARÓN			MUJER			
Edad (años)	N	Media	DE	N	Media	DE	p
0	45	-0.27	0.84	70	-0.10	0.84	NS
0.25	40	-0.03	0.96	62	0.17	0.91	NS
0.50	39	-0.01	0.89	64	0.22	0.96	NS
0.75	39	-0.06	0.87	63	0.27	0.98	NS
1	41	0.00	0.82	66	0.26	1.13	NS
1.50	38	0.03	0.79	60	0.06	1.13	NS
2	41	-0.01	0.67	68	0.15	1.11	NS
3	41	-0.05	0.83	66	0.09	1.14	NS
4	38	0.09	0.81	64	0.16	1.08	NS
5	36	0.10	0.82	60	0.24	1.05	NS
6	34	0.23	0.84	57	0.33	1.06	NS
7	31	0.29	0.80	53	0.52	1.06	NS
8	29	0.38	0.88	49	0.47	1.06	NS
9	27	0.35	0.98	46	0.38	1.03	NS
10	24	0.45	0.89	39	0.33	1.03	NS
11	20	0.44	1.03	37	0.35	1.12	NS
12	20	0.40	0.89	34	0.46	1.09	NS
13	17	0.48	0.91	33	0.49	1.06	NS
14	14	0.47	1.00	30	0.12	0.99	NS
15	11	0.39	0.90	25	-0.13	0.84	NS
ADULTO	10	-0.01	0.85	28	-0.23	0.92	NS
TH	45	-0.31	0.84	70	-0.44	1.04	NS

Tabla 4.2.2: LONGITUD/TALLA ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

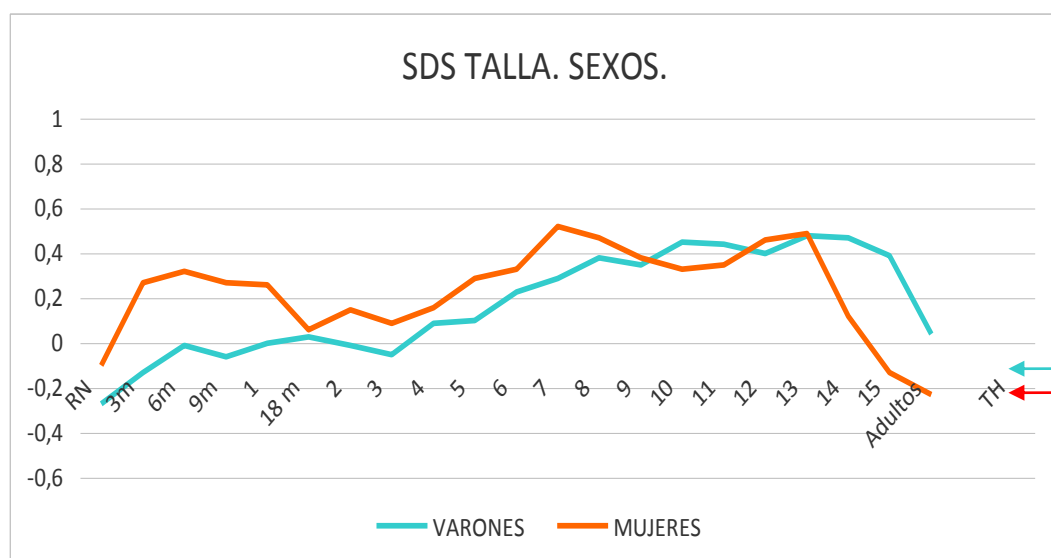


Figura 4.2.2: LONGITUD/TALLA ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media) Flecha = TH.

	LONGITUD/TALLA (SDS)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	p
0	28	-0.09	0.70	37	0.02	0.95	50	-0.36	0.80	NS
0.25	26	0.06	1.02	36	0.30	0.89	40	-0.02	0.93	NS
0.50	26	0.29	1.16	36	0.25	0.84	41	0.08	0.90	NS
0.75	26	0.22	1.08	36	0.14	0.94	40	0.09	0.89	NS
1	26	0.25	0.97	36	0.12	1.03	45	0.13	1.07	NS
1.50	20	-0.05	1.08	34	0.05	0.85	44	0.09	1.10	NS
2	27	0.19	0.98	35	0.02	0.96	47	0.07	0.98	NS
3	27	0.11	1.11	33	0.11	1.03	47	-0.05	0.99	NS
4	25	0.02	0.96	32	0.31	0.97	45	0.07	1.02	NS
5	25	0.04	1.02	31	0.20	0.98	40	0.27	0.95	NS
6	23	0.10	1.04	30	0.29	0.97	38	0.42	0.96	NS
7	22	0.11	1.15	28	0.45	0.84	34	0.63	0.91	NS
8	19	-0.01	1.10	28	0.42	0.89	31	0.73	0.94	NS
9	18	-0.08	1.19	25	0.39	0.93	30	0.63	0.88	NS
10	15	-0.03	1.13	23	0.34	0.85	25	0.65	0.93	NS
11	15	-0.01	1.18	21	0.34	0.97	21	0.71	1.05	NS
12	14	0.17	1.13	19	0.34	0.93	21	0.70	0.99	NS
13	13	0.00	1.14	18	0.53	0.80	19	0.78	1.01	NS
14	14	-0.25	1.02	17	0.35	0.74	13	0.60	1.11	*
15	13	-0.48	0.78	16	0.33	0.74	7	0.28	1.02	*
ADULTO	17	-0.68	0.83	16	0.36	0.69	5	-0.06	0.84	**
TH	28	-0.83	1.11	37	-0.26	0.88	50	-0.24	0.88	**

Tabla 4.3.3: LONGITUD/TALLA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (*--> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.001$)

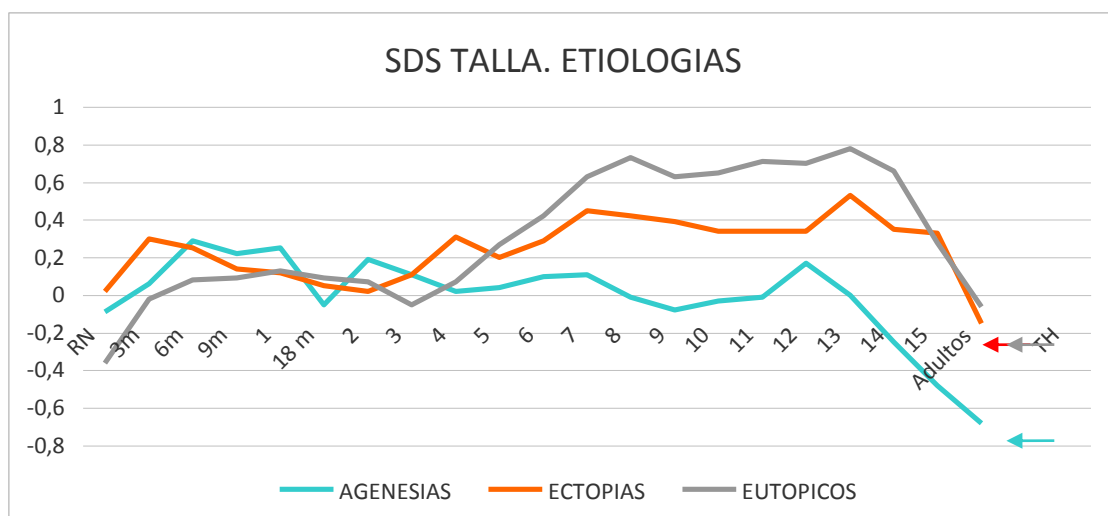


Figura 4.3.3: LONGITUD/TALLA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media) Flecha = TH.

Los hallazgos encontrados respecto a la variable **Peso** han sido los siguientes:

- En la *Tabla y Figura 4.2.4* se puede ver que nuestra población es para cada EC muy parecida al grupo control. La curva es homogénea y muy reproducible. La SDS oscila entre un mínimo de -0.07 al nacimiento y un máximo de 0.35 a los 7 años.
- En la *Tabla y Figura 4.2.5* se analiza la comparación por sexos. No existen diferencias entre ambos grupos. Resulta destacable el incremento de peso de los varones respecto a la población control a partir de los 7 años.
- En la *Tabla y Figura 4.2.6* se refleja la comparación por etiologías. Existen diferencias significativas entre los 5 y 11 años, teniendo los eutópicos más peso que el resto. Al realizar las pruebas *post hoc* de Bonferroni y Scheffe se observa que las diferencias aparecen entre el grupo de los eutópicos y el resto, no así entre agenesias y ectopias. Curiosamente, este grupo de mayor peso es el que obtuvo un menor peso al nacimiento, con diferencias estadísticamente significativas también.

PESO (SDS)					
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
0	115	-0.07	0.89	-2.69	1.67
0.25	102	0.10	1.01	-2.75	3.00
0.50	103	0.21	1.02	-2.68	3.17
0.75	102	0.15	1.07	-2.70	3.17
1	107	0.16	1.08	-2.89	3.18
1.50	98	0.00	1.08	-2.99	3.91
2	109	0.03	1.07	-2.88	3.01
3	107	0.19	1.17	-2.86	4.43
4	102	0.32	1.10	-2.25	3.39
5	96	0.31	0.93	-2.18	3.19
6	91	0.35	1.06	-1.99	3.45
7	84	0.35	0.94	-1.24	3.58
8	78	0.31	1.00	-1.11	4.17
9	73	0.17	0.87	-1.80	2.67
10	63	0.17	0.92	-0.95	3.23
11	57	0.10	0.93	-1.10	2.96
12	54	0.19	0.94	-1.04	2.88
13	50	0.30	0.98	-1.12	2.75
14	44	0.22	0.96	-1.16	2.51
15	36	0.01	0.92	-1.08	2.78
ADULTO	38	0.20	1.08	-1.54	3.62

Tabla 4.2.4: PESO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

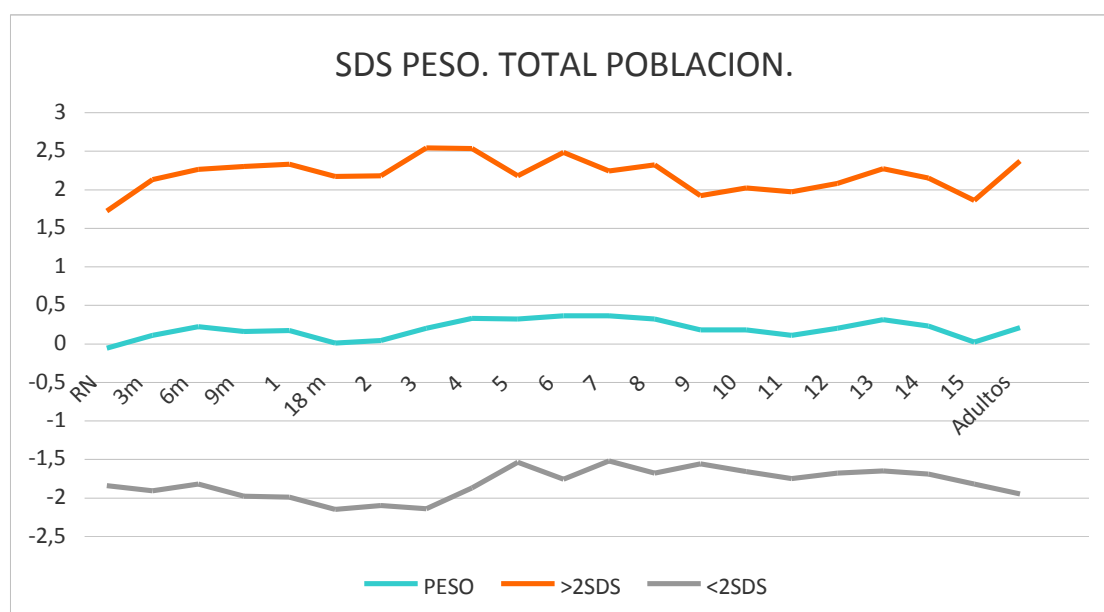


Figura 4.2.4: PESO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica. ($x \pm 2$ SDS)

	PESO (SDS)						
	VARÓN			MUJER			
Edad (años)	N	Media	DE	N	Media	DE	P
0	45	-0.16	0.92	70	-0.02	0.88	NS
0.25	40	-0.06	0.91	62	0.21	1.06	NS
0.50	39	0.14	0.85	64	0.25	1.11	NS
0.75	39	0.08	0.20	63	0.20	1.12	NS
1	41	0.09	0.85	66	0.25	1.11	NS
1.50	38	-0.06	0.78	60	0.03	1.25	NS
2	41	0.15	0.88	68	-0.03	1.17	NS
3	41	0.16	1.01	66	0.21	1.26	NS
4	38	0.29	0.98	64	0.34	1.17	NS
5	36	0.32	0.84	60	0.30	0.99	NS
6	34	0.21	0.84	57	0.31	1.04	NS
7	31	0.40	0.83	53	0.31	1.00	NS
8	29	0.36	1.00	49	0.16	0.98	NS
9	27	0.30	0.98	46	0.10	0.79	NS
10	24	0.39	1.00	39	0.04	0.85	NS
11	20	0.42	0.97	37	-0.06	0.88	NS
12	20	0.34	0.93	34	0.11	0.95	NS
13	17	0.47	0.92	33	0.21	1.01	NS
14	14	0.49	0.93	30	0.10	0.97	NS
15	11	0.30	0.85	25	-0.11	0.93	NS
ADULTO	10	0.18	0.58	28	0.20	1.22	NS

Tabla 4.2.5: PESO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

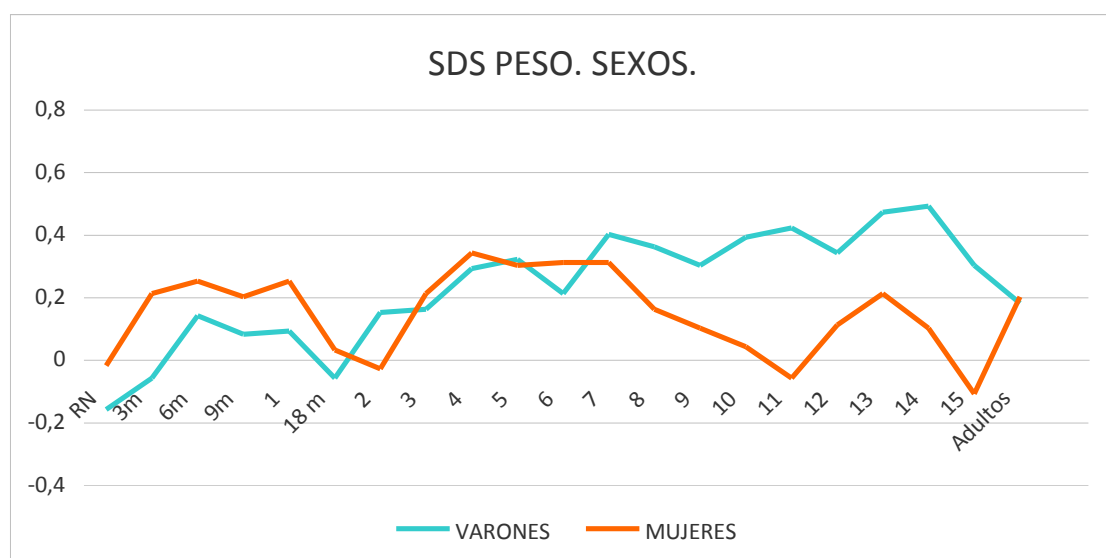


Figura 4.2.5: PESO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

	PESO (SDS)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	p
0	28	-0.05	0.89	37	0.30	0.76	50	-0.37	0.89	*
0.25	26	0.19	0.99	36	0.26	1.00	40	-0.10	1.02	NS
0.50	26	0.42	0.86	36	0.11	0.97	41	0.16	1.15	NS
0.75	26	0.31	0.82	36	-0.06	0.87	40	0.25	1.23	NS
1	26	0.49	0.72	36	-0.11	0.90	45	0.20	1.29	NS
1.50	20	0.15	0.80	34	-0.23	0.86	44	0.09	1.32	NS
2	27	0.18	0.78	35	-0.21	1.00	47	0.14	1.24	NS
3	27	0.33	0.82	33	0.02	0.98	47	0.24	1.43	NS
4	25	0.38	0.77	32	0.12	0.97	45	0.43	1.32	NS
5	25	0.33	0.84	31	-0.10	0.64	40	0.61	1.07	*
6	23	0.34	0.90	30	-0.06	0.74	38	0.69	1.24	*
7	22	0.21	0.93	28	0.00	0.64	34	0.72	1.03	*
8	19	0.23	1.20	28	-0.07	0.67	31	0.72	1.00	*
9	18	-0.07	0.74	25	-0.11	0.62	30	0.56	0.98	*
10	15	0.08	0.85	23	-0.16	0.62	25	0.54	1.08	*
11	15	0.09	0.90	21	-0.25	0.73	21	0.48	1.03	*
12	14	0.30	1.02	19	-0.15	0.78	21	0.44	0.97	NS
13	13	0.15	1.09	18	0.01	0.82	19	0.68	0.97	NS
14	14	0.22	1.07	17	0.01	0.88	13	0.50	0.94	NS
15	13	0.02	1.04	16	-0.08	0.73	7	0.21	1.14	NS
ADULTO	0.09	0.35	0.83	16	0.24	0.93	5	0.41	0.51	NS

Tabla 4.2.6: PESO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* --> $p < 0.05$)

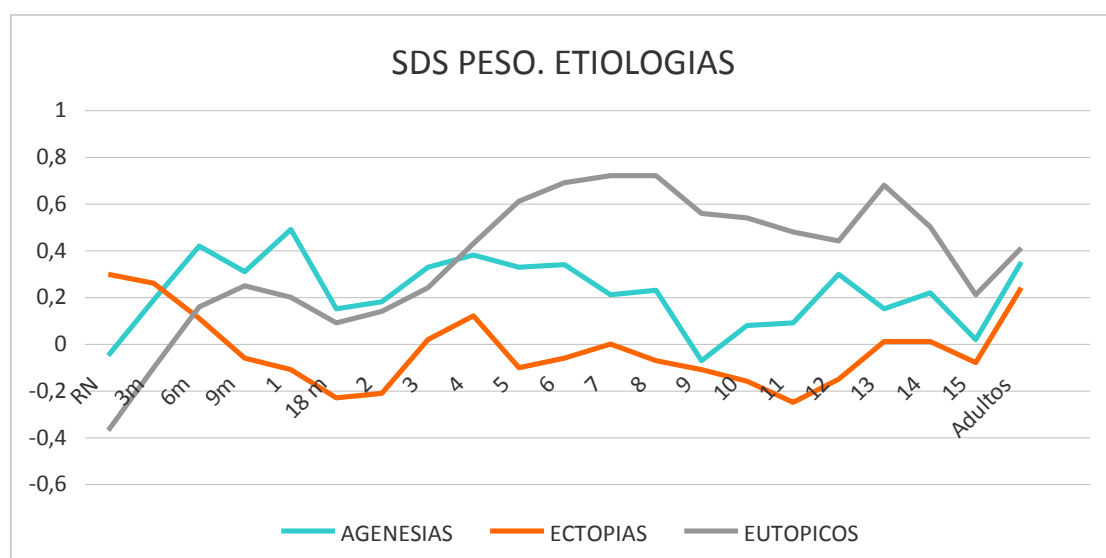


Figura 4.2.6: PESO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

Las características del ***Perímetro Cefálico*** de nuestros pacientes son las siguientes:

- En la *Tabla y Figura 4.2.7* se analiza el PC en el total de la muestra. La SDS oscila entre un mínimo de -0.02 a los 15 años y un máximo de 0.84 a los 8 años. Nuestros individuos afectados de HC presentan un PC superior a la población control durante la mayor parte de la infancia. A partir de los 13 años se sitúa similar a los controles.
- En la *Tabla y Figura 4.2.8* se analiza la comparación por sexos. Las mujeres presentan un PC mayor en la primera infancia (RN hasta los 4 años), situación que se invierte posteriormente (6-15 años). Las diferencias no son estadísticamente significativas en ningún momento.
- En la *Tabla y Figura 4.2.9* se refleja la comparación por etiologías. Existen grandes diferencias estadísticamente significativas en los primeros 18 meses de vida. Posteriormente se mantienen hasta los 3 años con menor nivel de significación. Al analizar con las pruebas *post hoc*, las diferencias aparecen entre los eutópicos, que tienen un PC inferior, y los otros dos grupos. Todas las curvas presentan un descenso similar a partir de los 9-10 años hasta situarse con un PC similar a los controles.

PERÍMETRO CEFÁLICO (SDS)					
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
0	115	0.08	0.93	-3.44	2.66
Dx	115	0.35	1.15	-3.79	2.60
0.25	102	0.63	1.13	-3.67	3.34
0.50	103	0.64	1.10	-3.79	3.27
0.75	102	0.66	1.08	-3.80	3.52
1	107	0.67	1.05	-4.06	3.43
1.50	98	0.48	0.99	-3.26	2.99
2	109	0.61	1.13	-3.51	3.88
3	107	0.63	1.13	-3.49	3.87
4	102	0.57	1.01	-3.79	2.87
5	96	0.65	0.98	-3.58	2.85
6	90	0.77	0.96	-3.27	2.36
7	83	0.75	0.84	-1.45	2.25
8	77	0.84	0.87	-1.67	3.93
9	67	0.70	0.77	-1.31	2.53
10	60	0.44	0.75	-1.23	2.10
11	52	0.24	0.81	-1.77	1.83
12	40	0.15	0.80	-1.44	1.76
13	27	0.02	0.59	-1.69	1.18
14	27	0.01	0.75	-1.80	1.40
15	19	-0.02	0.77	-1.65	1.75

Tabla 4.2.7: PERÍMETRO CEFÁLICO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

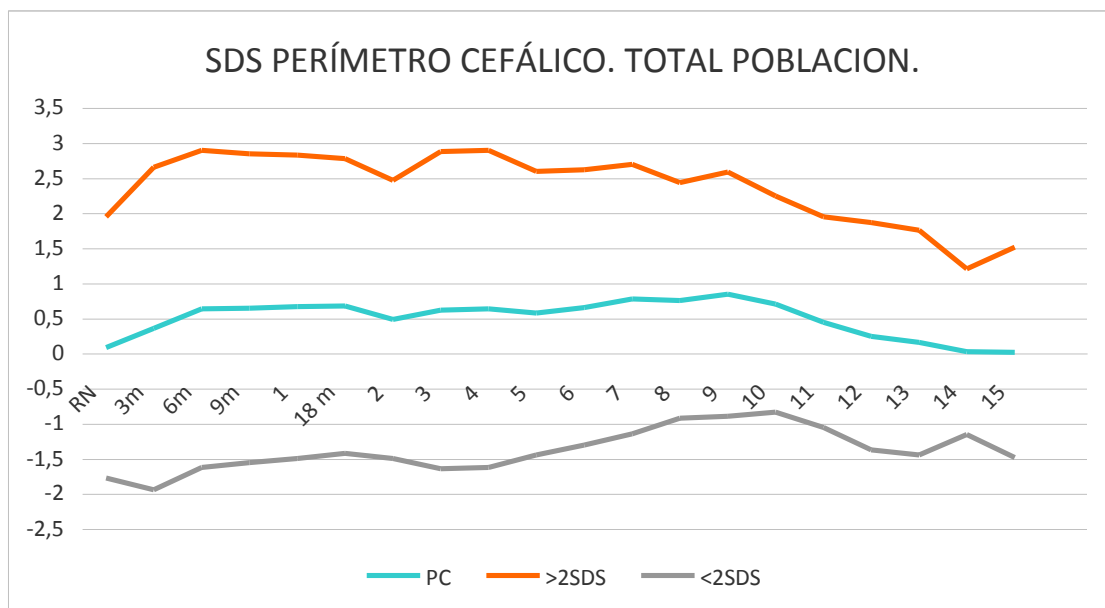


Figura 4.2.7: PERÍMETRO CEFÁLICO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica. ($x \pm 2$ SDS)

	PERÍMETRO CEFÁLICO (SDS)						
	VARÓN			MUJER			
Edad (años)	N	Media	DE	N	Media	DE	p
0	45	-0.03	0.91	70	0.16	0.94	NS
Dx	45	0.08	1.17	70	0.52	1.12	NS
0.25	40	0.37	1.13	62	0.79	1.11	NS
0.50	39	0.32	1.01	64	0.83	1.11	NS
0.75	39	0.49	1.14	63	0.77	1.04	NS
1	41	0.47	1.00	66	0.79	1.07	NS
1.50	38	0.33	0.97	60	0.58	1.01	NS
2	41	0.40	1.07	68	0.74	1.15	NS
3	41	0.47	1.08	66	0.72	1.16	NS
4	38	0.50	1.00	64	0.62	1.03	NS
5	36	0.65	1.03	60	0.65	0.97	NS
6	33	0.85	0.95	57	0.73	0.97	NS
7	30	0.95	0.89	53	0.64	0.79	NS
8	28	0.97	0.89	49	0.64	0.79	NS
9	23	0.93	0.78	44	0.58	0.74	NS
10	21	0.64	0.72	39	0.33	0.75	NS
11	19	0.52	0.76	33	0.07	0.80	NS
12	13	0.40	0.63	27	-0.06	0.78	NS
13	7	0.32	0.56	20	-0.04	0.60	NS
14	7	0.33	0.32	20	-0.12	0.81	NS
15	5	0.36	0.35	14	-0.08	0.88	NS

Tabla 4.2.8: PERÍMETRO CEFÁLICO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

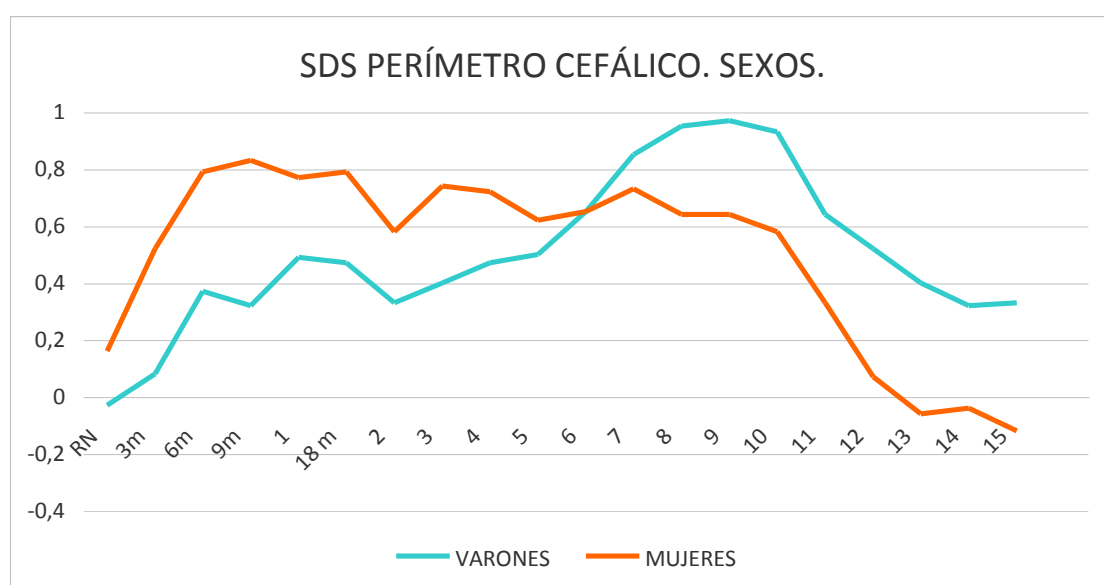


Figura 4.2.8: PERÍMETRO CEFÁLICO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

PERÍMETRO CEFÁLICO (SDS)										
Edad	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			p
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	
0	28	0.16	0.83	37	0.21	0.83	50	-0.20	0.99	NS
Dx	28	0.88	1.20	37	0.62	0.89	50	-0.18	1.12	**
0.25	26	0.97	1.25	36	0.98	0.73	40	0.08	1.15	**
0.50	26	1.17	1.15	36	0.79	0.82	41	0.16	1.11	**
0.75	26	0.99	1.16	36	0.86	0.85	40	0.17	1.12	**
1	26	1.14	0.97	36	0.82	0.79	45	0.16	1.15	**
1.50	20	0.92	0.90	34	0.68	0.87	44	0.13	1.02	**
2	27	1.06	1.19	35	0.75	0.93	47	0.25	1.13	*
3	27	1.08	1.22	33	0.79	0.85	47	0.25	1.15	*
4	25	0.86	0.87	32	0.71	0.95	45	0.32	1.09	NS
5	25	0.91	0.97	31	0.71	0.83	40	0.44	1.07	NS
6	23	0.80	1.03	30	0.84	0.75	37	0.70	1.08	NS
7	22	0.62	0.96	28	0.78	0.74	33	0.83	0.84	NS
8	19	0.81	0.80	28	0.78	0.75	30	0.91	1.02	NS
9	18	0.62	0.96	23	0.68	0.73	26	0.78	0.66	NS
10	15	0.23	0.87	23	0.46	0.72	23	0.55	0.71	NS
11	15	0.00	0.91	20	0.20	0.77	17	0.50	0.72	NS
12	13	0.00	0.94	17	0.12	0.80	10	0.39	0.59	NS
13	9	-0.04	0.92	10	0.06	0.39	8	0.06	0.34	NS
14	10	-0.13	0.91	12	0.15	0.51	5	-0.08	0.67	NS
15	6	-0.17	0.78	9	0.10	0.67	4	-0.16	0.37	*

Tabla 4.2.9: PERÍMETRO CEFÁLICO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.001$)

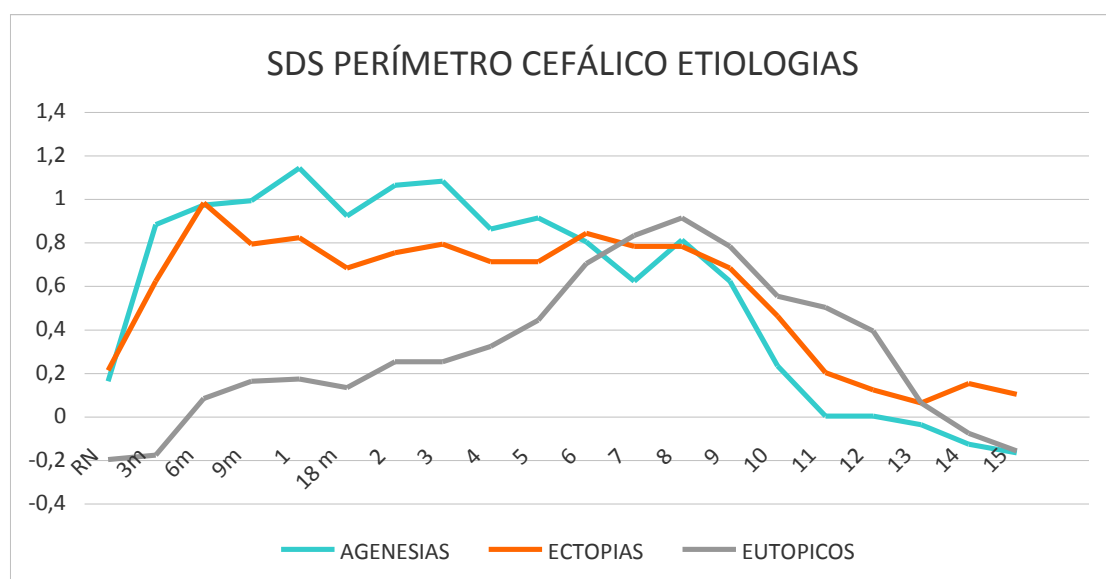


Figura 4.2.9: PERÍMETRO CEFÁLICO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

En cuanto a la **Edad Ósea (EO)**, los hallazgos encontrados son los siguientes:

- Existe una paulatina aceleración de la misma a partir de los 9-10 años en el grupo total de individuos. (*Tabla y Figura 4.2.10*) Se ha calculado el cociente EO/EC y se observa que a partir de ese momento los valores superan la unidad.
- No aparecen diferencias en ambos sexos en la *Tabla y Figura 4.2.11*. Se mantiene el incremento progresivo de forma similar en los dos grupos.
- Al comparar las etiologías, en las agenesias existe un leve retraso de la EO en los dos primeros años con diferencias significativas respecto a los otros dos grupos en las pruebas *post hoc* de Bonferroni y Scheffe. (*Tabla y Figura 4.2.12*) También aparece el aumento progresivo a partir de los 9 años en los tres grupos.



EDAD ÓSEA (AÑOS)						
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo	EO/EC
1	107	0.99	0.29	0.25	2.00	0.99
2	109	1.94	0.34	1.00	3.00	0.97
3	107	2.82	0.47	1.50	4.00	0.94
4	102	3.76	0.55	2.50	6.00	0.94
5	96	4.82	0.59	3.00	6.00	0.96
6	91	5.95	0.55	4.25	7.50	0.99
7	84	6.88	0.65	5.50	8.50	0.98
8	78	7.95	0.67	6.25	10.00	0.99
9	73	9.21	0.74	7.00	11.00	1.02
10	63	10.36	0.70	8.00	12.00	1.03
11	57	11.46	0.80	10.00	13.50	1.04
12	54	12.62	0.85	11.00	14.50	1.05
13	50	13.84	0.80	12.50	15.00	1.06
14	44	15.05	0.79	13.50	16.50	1.07
15	36	15.94	0.78	14.00	17.00	1.06

Tabla 4.2.10: EDAD ÓSEA del total de la muestra, expresado en AÑOS, para cada edad cronológica.

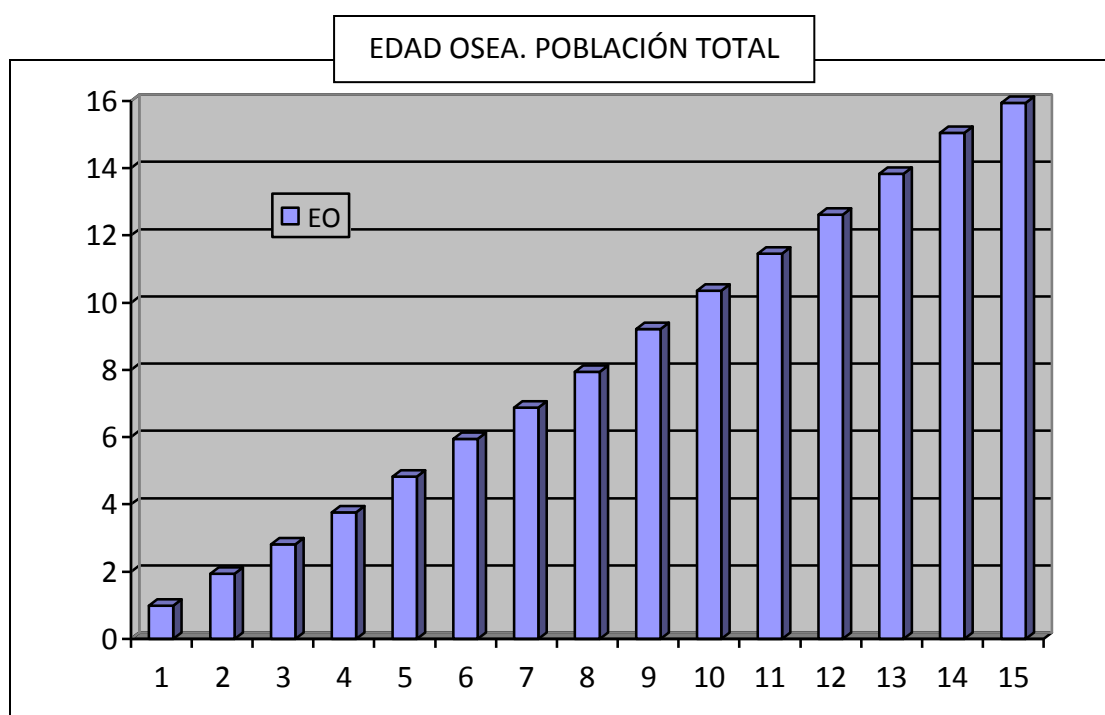


Figura 4.2.10: EDAD ÓSEA del total de la muestra, expresado en AÑOS, para cada edad cronológica.

	EDAD ÓSEA (AÑOS)						
	VARÓN			MUJER			
Edad (años)	N	Media	DE	N	Media	DE	P
1	41	0.97	0.25	66	1.00	0.31	NS
2	41	1.82	0.35	68	2.01	0.31	NS
3	41	2.76	0.48	66	2.86	0.46	NS
4	38	3.80	0.51	64	3.73	0.58	NS
5	36	4.77	0.50	60	4.85	0.64	NS
6	34	5.82	0.46	57	6.02	0.59	NS
7	31	6.70	0.66	53	6.99	0.63	NS
8	29	7.94	0.73	49	7.95	0.65	NS
9	27	9.10	0.72	46	9.27	0.75	NS
10	24	10.30	0.82	39	10.41	0.62	NS
11	20	11.70	0.89	37	11.33	0.73	NS
12	20	12.71	0.77	34	12.56	0.90	NS
13	17	13.57	0.70	33	13.97	0.83	NS
14	14	14.65	0.92	30	15.05	0.66	NS
15	11	15.59	0.96	25	16.10	0.66	NS

Tabla 4.2.11: EDAD ÓSEA ambos SEXOS, expresado en AÑOS, para cada edad cronológica.

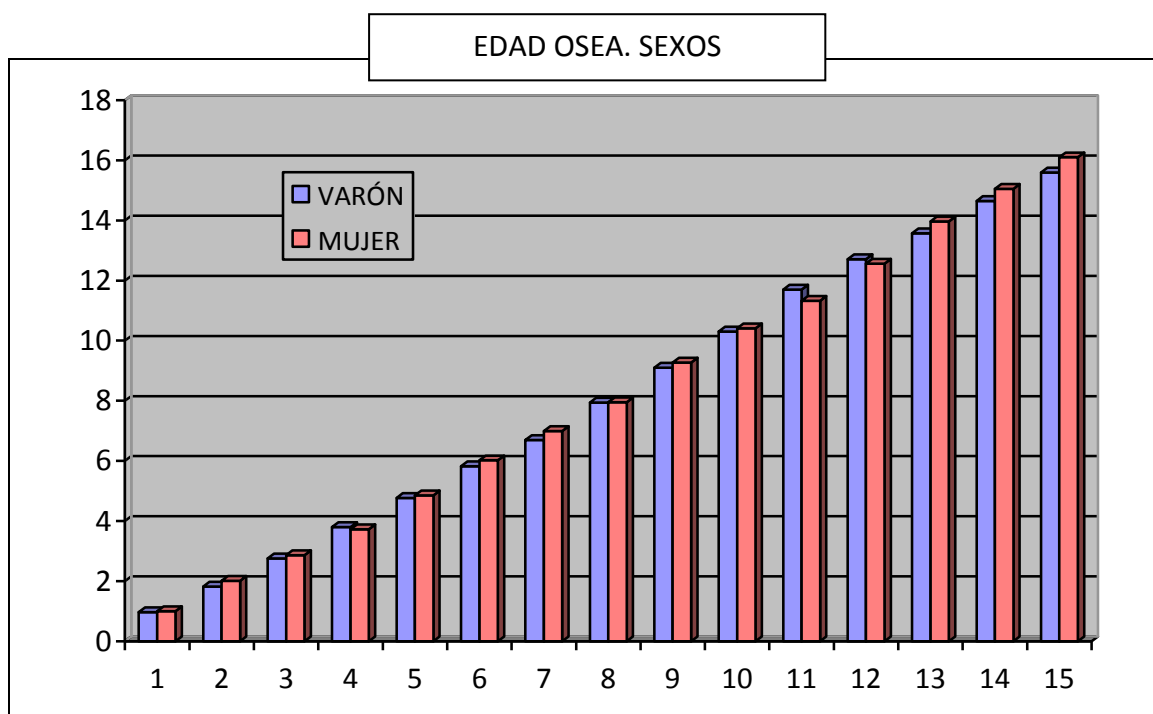


Figura 4.2.11: EDAD ÓSEA ambos SEXOS, expresado en AÑOS, para cada edad cronológica.

	EDAD ÓSEA (AÑOS)									
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	P
1	26	0.86	0.26	36	1.05	0.20	45	1.01	0.33	*
2	27	1.81	0.42	35	1.95	0.26	47	2.00	0.32	*
3	27	2.67	0.48	33	2.82	0.51	47	2.91	0.42	NS
4	25	3.57	0.53	32	3.81	0.53	45	3.83	0.56	NS
5	25	4.73	0.66	31	4.83	0.62	40	4.88	0.53	NS
6	23	5.84	0.61	30	5.92	0.61	38	6.03	0.48	NS
7	22	6.73	0.60	28	6.93	0.69	34	6.94	0.65	NS
8	19	7.71	0.54	28	7.92	0.77	31	8.12	0.62	NS
9	18	9.00	0.70	25	9.22	0.88	30	9.33	0.62	NS
10	15	10.33	0.85	23	10.47	0.64	25	10.29	0.66	NS
11	15	11.33	0.71	21	11.38	0.69	21	11.64	0.96	NS
12	14	12.67	0.69	19	12.59	0.85	21	12.60	0.98	NS
13	13	14.01	0.77	18	13.68	0.82	19	13.86	0.83	NS
14	14	15.30	0.69	17	14.79	0.83	13	15.14	0.81	NS
15	13	16.13	0.61	16	15.75	0.83	7	16.03	0.96	NS

Tabla 4.2.12: EDAD ÓSEA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* --> $p < 0.05$)

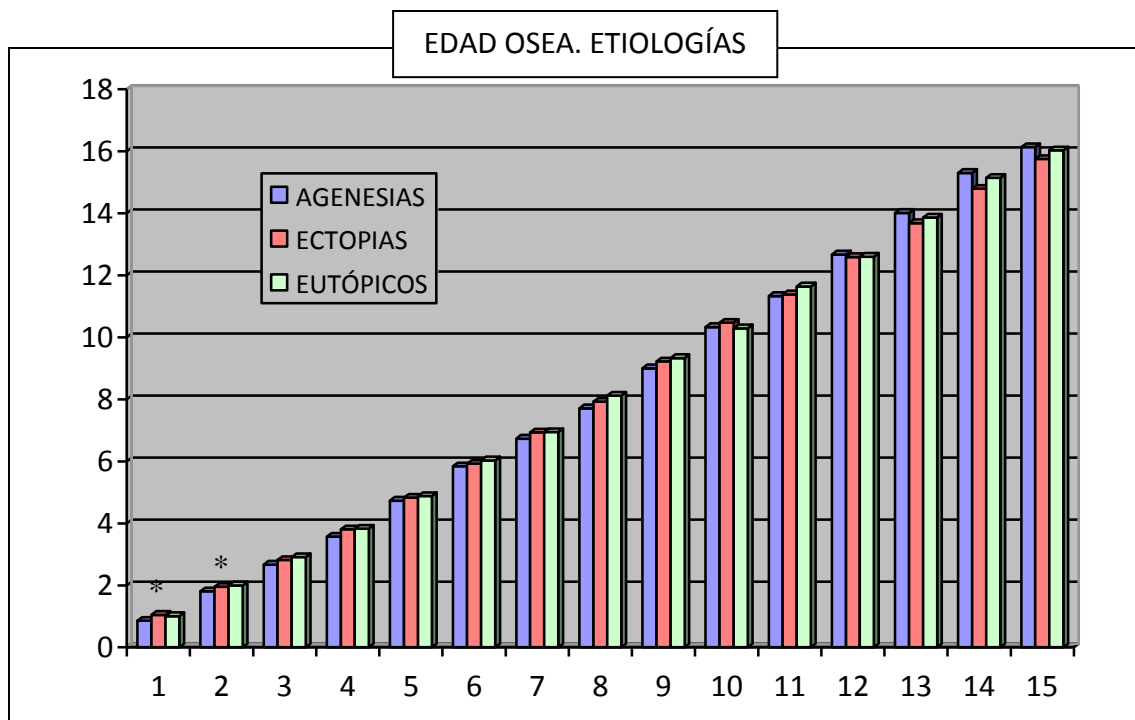


Tabla 4.2.12: EDAD ÓSEA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* --> $p < 0.05$)

Respecto al ***Pronóstico de Crecimiento (PxC)***, hemos obtenido estos resultados:

- En la *Tabla y Figura 4.2.13* comparamos el PxC con la población de referencia en el total de la muestra. La SDS oscila entre un mínimo de -0.15 en la talla final (TF) y un máximo de 1.03 a los 4 años. El valor de SDS se ha calculado desde el primer año de vida, gracias a las tablas propias del estudio Andrea Prader, aunque en los primeros años de vida aparece muy elevado (alrededor de 1 SDS superior a TF) y va decreciendo progresivamente para igualarse en la adolescencia. A partir de los 9 años se correlaciona de manera fuerte con la TF, como veremos en próximos apartados.
- En la *Tabla y Figura 4.2.14* se analiza la comparación por sexos. Los varones presentan PxC superiores a las mujeres. Las diferencias resultan significativas a los 2, 6, 9-12 años.
- En la *Tabla y Figura 4.2.15* se refleja la comparación por etiologías. Existen diferencias significativas a los 2, 3, 10-15 años y en la TF. En las pruebas *post hoc* se observa que las diferencias aparecen entre las agenesias (menor PxC) y el resto a los 2, 3, 14, 15 años y TF, pero entre los 10-13 años las diferencias resultan entre todos los grupos, siendo los eutópicos los que presentan un mayor PxC y las agenesias el menor.

PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO (SDS)					
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
1	107	0.57	1.05	-2.16	3.70
2	109	0.85	1.14	-2.07	3.65
3	107	0.85	1.08	-2.48	3.87
4	99	1.03	1.27	-2.38	4.00
5	96	0.93	1.28	-2.06	3.89
6	91	0.78	1.27	-2.94	4.00
7	84	0.66	0.97	-1.67	2.80
8	78	0.59	0.97	-1.43	2.89
9	73	0.18	0.99	-2.16	2.67
10	63	0.08	1.16	-2.67	2.56
11	57	0.17	1.07	-2.37	2.17
12	54	0.29	1.12	-1.60	2.26
13	50	0.18	0.95	-1.56	1.93
14	44	0.02	0.93	-1.74	1.99
15	36	-0.10	0.86	-1.68	1.43
TF	38	-0.15	0.90	-2.10	1.42

Tabla 4.2.13: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

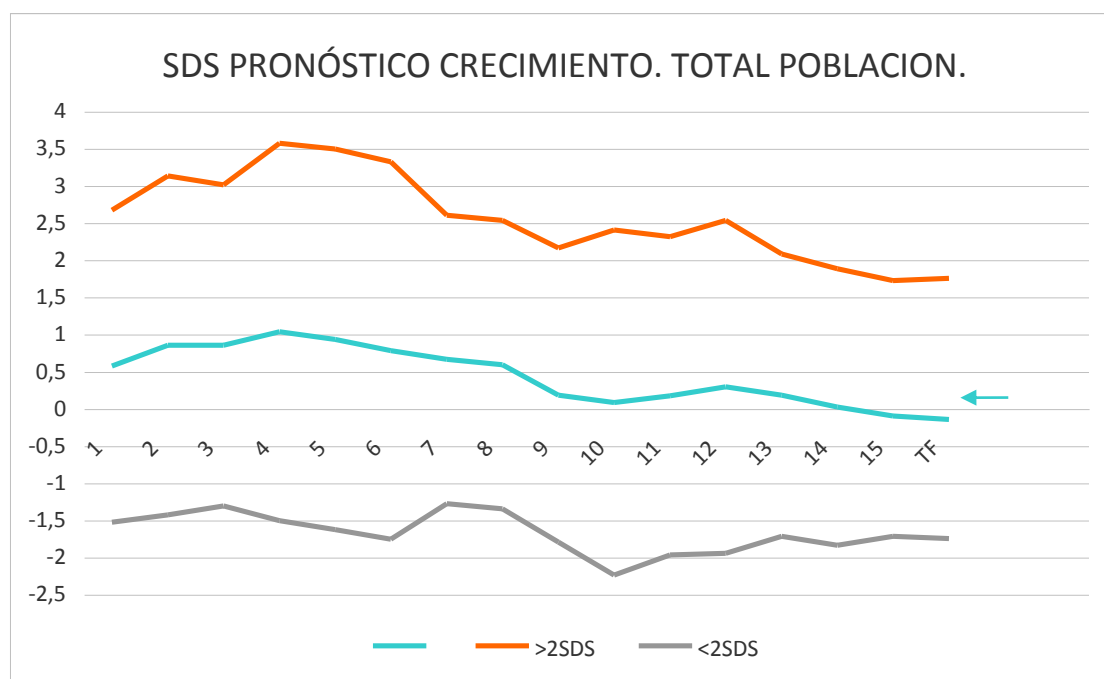


Figura 4.2.13: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica. ($x \pm 2$ SDS) Flecha = TH.

	PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO (SDS)						
	VARÓN			MUJER			
Edad (años)	N	Media	DE	N	Media	DE	P
1	41	0.72	0.76	66	0.48	1.18	NS
2	41	1.20	1.04	68	0.64	1.16	*
3	41	0.87	0.93	66	0.83	1.16	NS
4	38	1.10	1.21	64	0.98	1.31	NS
5	36	1.04	1.21	60	0.86	1.32	NS
6	34	1.05	1.19	57	0.61	1.31	*
7	31	1.02	0.92	53	0.45	0.95	NS
8	29	0.82	0.99	49	0.45	0.95	NS
9	27	0.50	0.92	46	0.00	0.99	*
10	24	0.65	0.95	39	-0.26	1.15	*
11	20	0.56	0.94	37	-0.03	1.09	*
12	20	0.46	1.11	34	0.08	1.12	*
13	17	0.39	0.81	33	0.06	1.01	NS
14	14	0.18	0.79	30	-0.04	1.00	NS
15	11	0.19	0.81	25	-0.24	0.87	NS
TF	10	0.04	0.85	28	-0.23	0.92	NS

Tabla 4.2.14: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* $p < 0.05$)

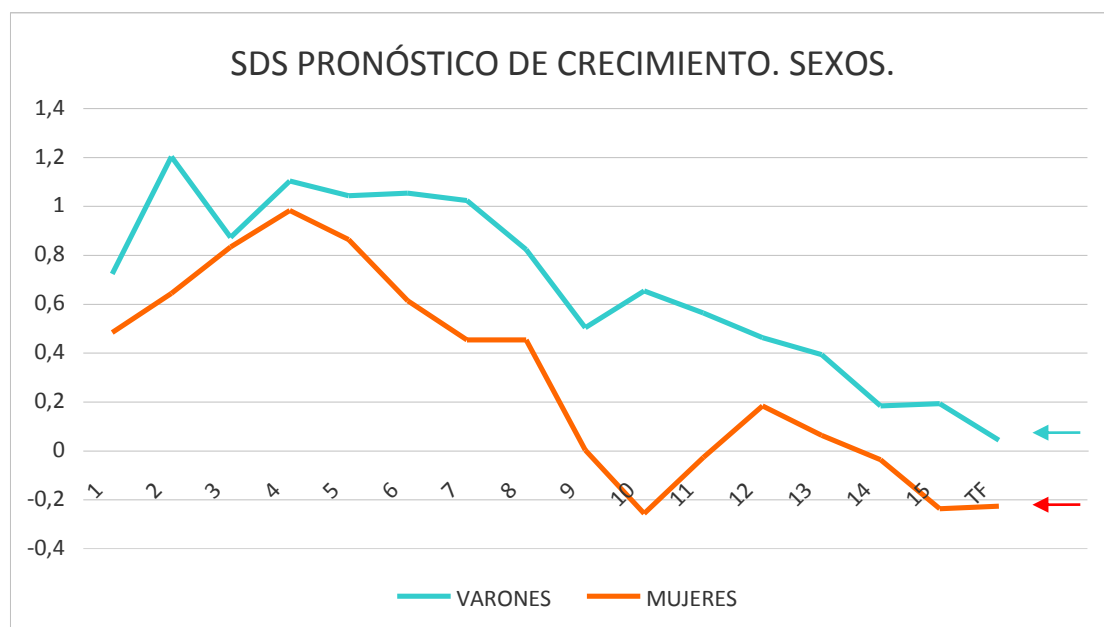


Figura 4.2.14: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media) Flecha = TH.

PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO (SDS)										
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	P
1	26	0.19	1.25	36	0.73	0.79	45	0.66	1.06	NS
2	27	0.36	1.03	35	1.03	1.04	47	1.02	1.21	*
3	27	0.40	1.06	33	1.05	1.12	47	0.97	1.00	*
4	25	0.83	1.16	32	1.05	1.32	45	1.12	1.30	NS
5	25	0.58	1.33	31	0.98	1.19	40	1.11	1.29	NS
6	23	0.55	1.13	30	0.83	1.46	38	0.88	1.22	NS
7	22	0.55	1.07	28	0.59	0.90	34	0.78	0.97	NS
8	19	0.28	0.96	28	0.54	0.84	31	0.81	1.07	NS
9	18	-0.18	1.17	25	0.15	0.76	30	0.43	0.99	NS
10	15	-0.50	1.42	23	-0.02	0.92	25	0.53	1.05	*
11	15	-0.30	1.30	21	0.06	0.87	21	0.64	0.93	*
12	14	-0.20	1.13	19	0.15	0.96	21	0.74	1.11	*
13	13	-0.42	0.98	18	0.25	0.73	19	0.54	0.95	*
14	14	-0.51	0.95	17	0.23	0.64	13	0.33	1.05	*
15	13	-0.65	0.76	16	0.22	0.71	7	0.13	0.96	*
TF	17	-0.68	0.83	16	0.36	0.69	5	-0.06	0.84	**

Tabla 4.2.15: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.001$)

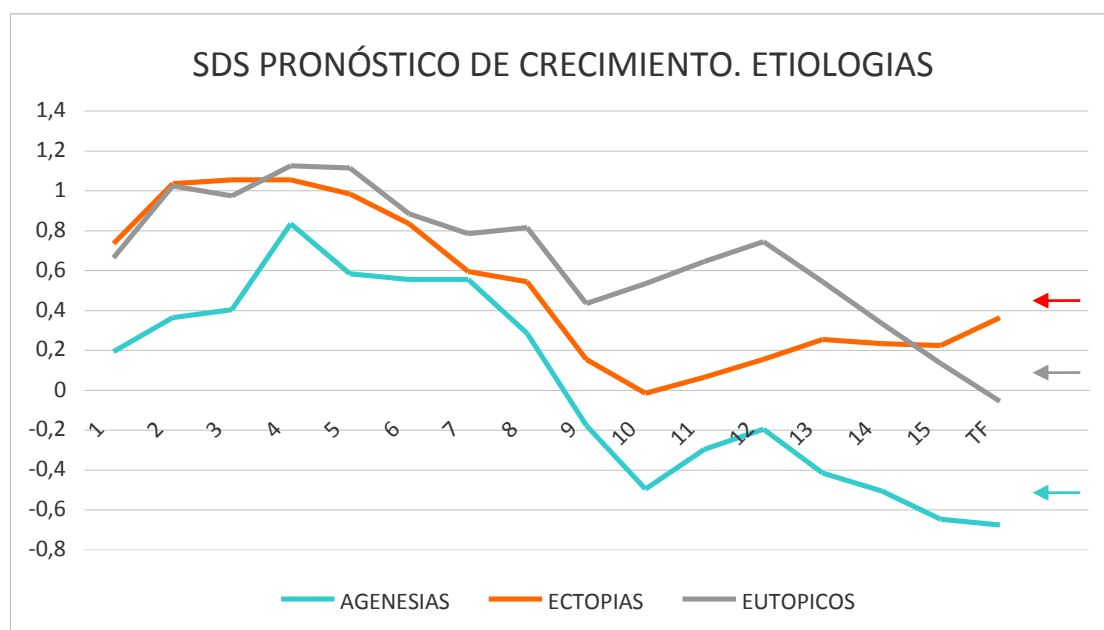


Figura 4.2.15: PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media) Flecha = TH.

La variable *Pronóstico de Crecimiento - Talla Diana Familiar (PxC-TH)* nos aporta mucha información, ya que evita el sesgo que teníamos a la hora de comparar los diferentes grupos que no eran homogéneos en cuanto a la TH.

- En la *Tabla y Figura 4.2.16* se observan los resultados del grupo total de la muestra. La SDS oscila entre un mínimo de 0.49 a los 10 años y un máximo de 1.55 a los 5 años. Los *PxC* permanecen en todo momento por encima de la TH; inicialmente la diferencia es mayor (superior a 1 SDS) y a continuación se mantiene estable desde los 9-10 años (entre 0.6-0.7 SDS).
- En la *Tabla y Figura 4.2.17* se analiza la comparación por sexos. Aparecen gráficas similares, sin diferencias significativas.
- En la *Tabla y Figura 4.2.18* se refleja la comparación por etiologías. Las curvas son idénticas y se eliminan las diferencias que aparecían en la talla y en el *PxC* al realizar el análisis teniendo en cuenta la TH.

PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO-TALLA DIANA (SDS)					
Edad (años)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
1	95	0.99	1.02	-1.48	3.27
2	93	1.29	1.20	-1.64	4.25
3	94	1.25	1.10	-1.80	3.56
4	90	1.53	1.20	-1.70	4.92
5	83	1.55	1.20	-1.38	4.75
6	82	1.33	1.32	-2.16	3.88
7	77	1.15	1.17	-1.50	4.12
8	73	1.05	1.04	-1.26	4.14
9	65	0.63	1.07	-2.17	2.55
10	57	0.49	0.97	-2.32	2.54
11	52	0.62	0.99	-2.20	2.39
12	50	0.75	0.96	-1.32	2.43
13	45	0.74	0.86	-1.26	2.49
14	40	0.68	0.83	-0.80	2.36
15	33	0.65	0.76	-0.84	2.41
ADULTO	38	0.63	0.84	-0.75	2.35

Tabla 4.2.16: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

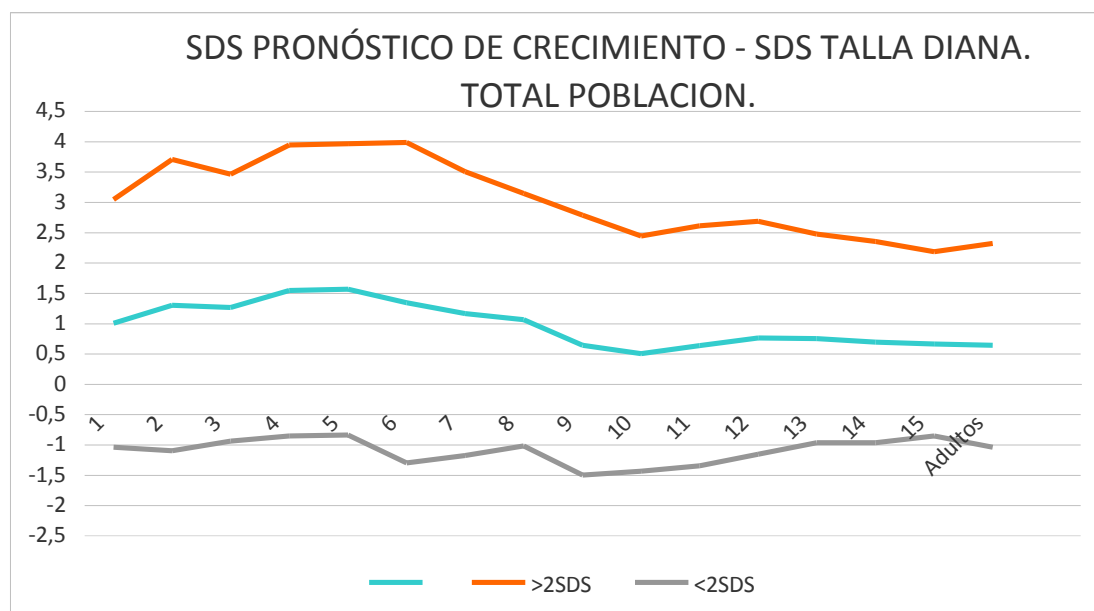


Figura 4.2.16: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR del total de la muestra, expresado en SDS, para cada edad cronológica. ($\bar{x} \pm 2$ SDS)

PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO-TALLA DIANA (SDS)							
Edad (años)	VARÓN			MUJER			P
	N	Media	DE	N	Media	DE	
1	35	1.04	1.01	60	0.97	1.03	NS
2	34	1.54	1.28	59	1.15	1.14	NS
3	34	1.15	1.13	60	1.31	1.08	NS
4	32	1.42	1.21	58	1.59	1.20	NS
5	30	1.45	1.27	53	1.60	1.16	NS
6	29	1.44	1.27	53	1.27	1.36	NS
7	28	1.36	1.01	49	1.03	1.24	NS
8	27	1.15	0.85	46	0.99	1.13	NS
9	23	0.73	0.84	42	0.58	1.19	NS
10	22	0.83	0.81	35	0.29	1.01	NS
11	18	0.76	0.86	34	0.55	1.05	NS
12	19	0.60	0.97	31	0.84	0.96	NS
13	16	0.70	0.84	29	0.76	0.88	NS
14	13	0.51	0.75	27	0.76	0.87	NS
15	11	0.52	0.62	22	0.72	0.83	NS
ADULTO	10	0.55	0.94	28	0.66	0.82	NS

Tabla 4.2.17: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR en ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

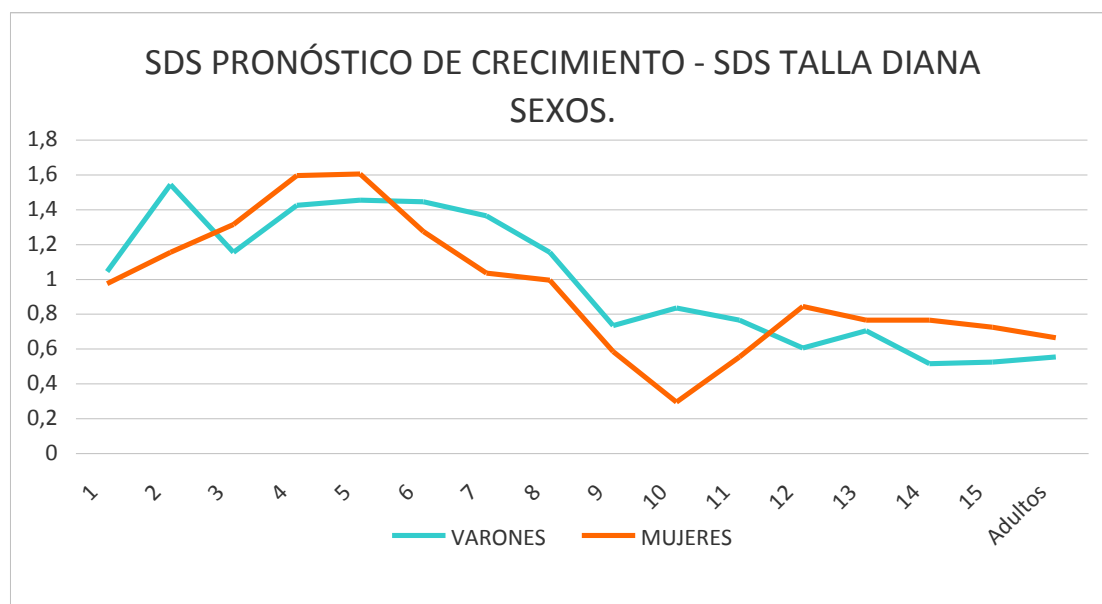


Figura 4.2.17: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR en ambos SEXOS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO-TALLA DIANA (SDS)										
	AGENESIAS			ECTOPIAS			EUTÓPICOS			
Edad	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE	P
1	23	0.96	1.00	33	0.94	1.00	39	1.06	1.06	NS
2	23	1.13	1.02	32	1.26	1.10	38	1.42	1.38	NS
3	24	1.14	0.96	31	1.28	1.22	39	1.30	1.10	NS
4	22	1.75	0.80	30	1.39	1.42	38	1.51	1.21	NS
5	22	1.65	1.11	29	1.44	1.15	32	1.57	1.33	NS
6	21	1.55	1.06	28	1.29	1.49	33	1.22	1.35	NS
7	20	1.51	1.36	26	0.99	1.12	31	1.06	1.05	NS
8	17	1.28	1.17	26	0.90	1.04	30	1.04	0.96	NS
9	16	0.82	1.15	22	0.46	0.97	27	0.66	1.12	NS
10	15	0.49	1.16	20	0.36	0.86	22	0.62	0.95	NS
11	15	0.69	1.20	18	0.41	0.87	19	0.77	0.92	NS
12	14	0.85	0.93	16	0.55	1.00	20	0.83	0.98	NS
13	13	0.78	0.84	15	0.57	0.99	17	0.87	0.77	NS
14	14	0.62	0.84	14	0.58	0.92	12	0.85	0.75	NS
15	13	0.54	0.76	13	0.66	0.88	7	0.84	0.60	NS
ADULTO	17	0.57	0.85	16	0.69	0.88	5	0.68	0.84	NS

Tabla 4.2.18: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica.

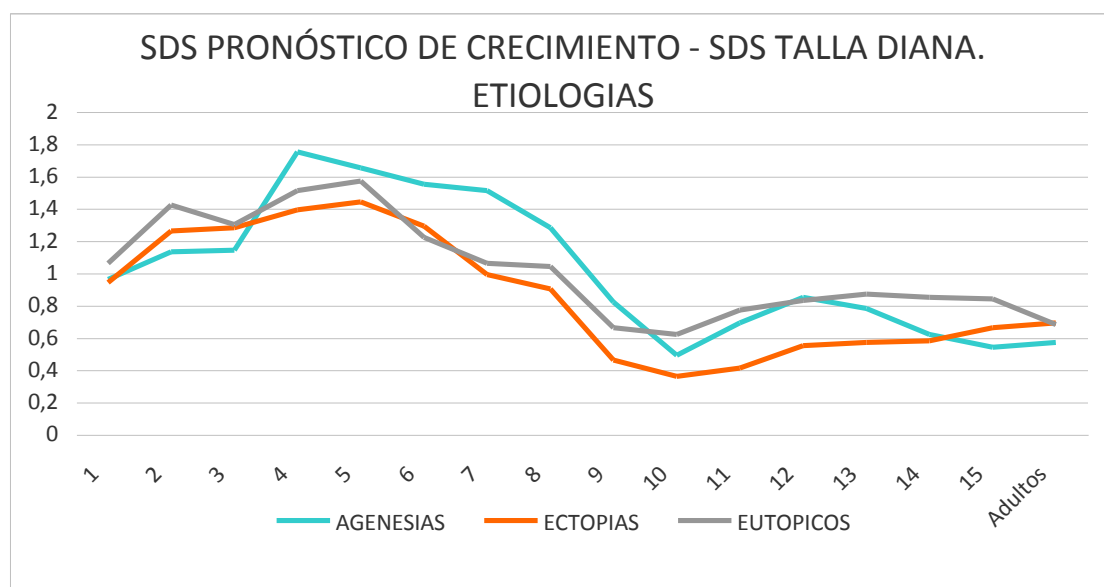


Figura 4.2.18: DIFERENCIA DEL PRONÓSTICO DE CRECIMIENTO SOBRE LA TALLA DIANA FAMILIAR en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para cada edad cronológica. (Media)

4.2.2 DESCRIPCIÓN DE LOS PERCENTILES DE LONGITUD/TALLA DE NUESTRA POBLACIÓN. COMPARACIÓN CON ESTUDIO LONGITUDINAL DE ANDREA PRADER.

En este punto se han realizado unas tablas percentiladas de la longitud/talla de los individuos de nuestra muestra, para ambos sexos.

A continuación se han representado a modo de gráficas de crecimiento y se han comparado con la población del estudio longitudinal de Andrea Prader.

En la *Tabla 4.2.19* se describen los percentiles (p3, p10, p25, p50, p75, p90, p97), así como la media, DE y rango para cada EC, en los **varones** de nuestra población de hipotiroideos.

<i>Edad</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>p3</i>	<i>p10</i>	<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>	<i>P90</i>	<i>p97</i>
0	45	49.89	1.73	45.50	53.10	46.22	47.97	48.73	49.83	51.13	52.06	53.02
0.25	40	60.72	2.43	53.50	64.90	54.31	57.82	59.75	60.94	61.95	63.97	64.61
0.5	39	67.81	2.61	63.60	72.80	63.66	64.56	66.62	67.85	69.39	70.31	72.59
0.75	39	72.09	2.72	68.10	77.30	67.17	68.67	70.71	72.43	73.51	74.70	77.06
1	41	75.77	2.99	69.30	79.80	69.92	73.40	74.31	76.00	77.33	78.58	79.67
1.5	38	82.41	3.02	77.80	86.80	77.91	78.67	81.12	82.57	84.12	85.08	86.68
2	41	88.15	3.16	83.50	92.10	83.78	85.41	86.51	87.73	89.53	91.19	92.02
3	41	96.92	3.42	90.10	103.10	90.36	92.50	94.65	96.96	99.67	100.41	103.05
4	38	104.63	3.97	96.30	110.90	96.76	100.63	102.39	104.70	107.49	109.43	110.75
5	36	111.59	4.08	101.90	117.30	102.34	106.72	109.26	111.31	114.22	116.69	117.27
6	34	118.69	4.23	108.80	125.60	108.88	112.89	116.68	118.70	121.33	124.07	125.53
7	31	124.83	4.77	117.20	131.70	117.27	118.41	121.02	124.72	128.77	130.42	131.70
8	29	131.02	5.08	121.80	138.50	121.89	123.11	126.91	131.52	135.03	137.33	138.46
9	27	136.08	5.71	126.20	146.00	126.88	127.36	131.90	135.74	141.82	144.29	146.00
10	24	142.31	6.03	131.50	151.50	131.50	135.81	137.88	142.33	147.32	150.62	151.45
11	20	147.56	6.38	137.00	158.40	137.12	138.99	141.75	147.39	153.91	156.99	158.33
12	20	152.93	7.26	142.10	166.10	142.46	144.69	147.61	151.88	158.53	161.68	166.02
13	17	160.51	8.01	146.20	175.30	146.21	148.35	156.02	160.81	164.22	171.39	175.27
14	14	167.82	8.46	150.60	179.60	150.64	152.90	163.03	168.27	173.31	178.41	179.56
15	11	172.39	7.97	160.00	181.70	160.16	161.54	165.26	172.96	180.10	181.23	181.52
TF	10	176.13	5.31	167.90	183.10	167.90	168.15	171.60	174.80	182.07	183.02	183.10
TH	45	174.64	6.08	162.00	184.90	162.14	167.60	170.14	173.89	178.87	182.97	184.77

Tabla 4.2.19: Longitud/Talla varones. Media aritmética, DE y percentiles.

En la Figuras 4.2.19 y 4.2.20 se han elaborado sendas gráficas de percentiles de los varones de nuestra muestra, empleando los valores anteriores. La primera es de 0-3 años y la segunda desde los 2 años hasta el la edad adulta. Las figuras se han colocado sobre las gráficas del estudio longitudinal Andrea Prader y se observa de forma muy ilustrativa como son prácticamente superponibles, por lo tanto los varones afectos de HCP llevan un crecimiento similar a la población general.

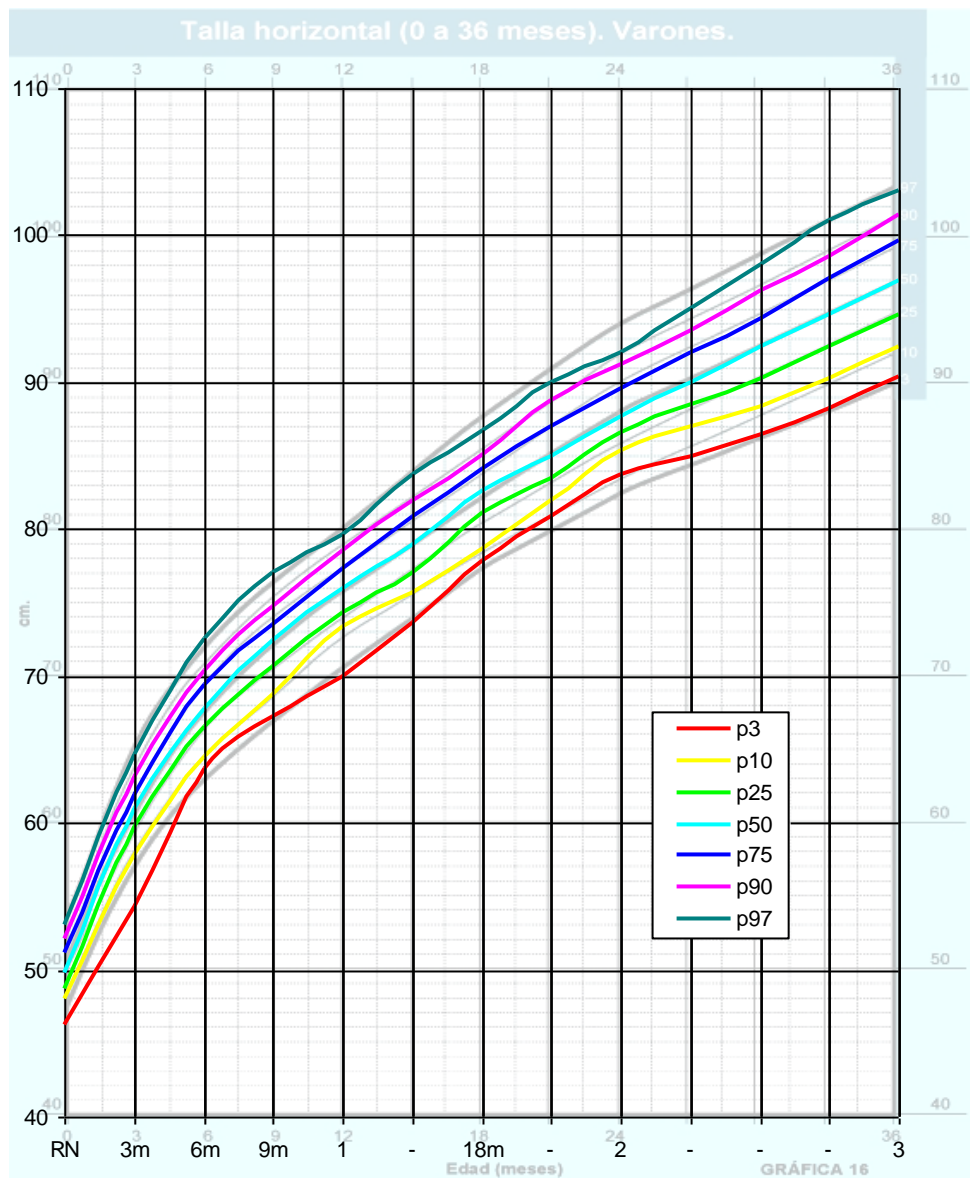


Figura 4.2.19: Percentiles longitud de los varones de nuestra población impresionado sobre gráfica de crecimiento de Andrea Prader. (0-36 meses)

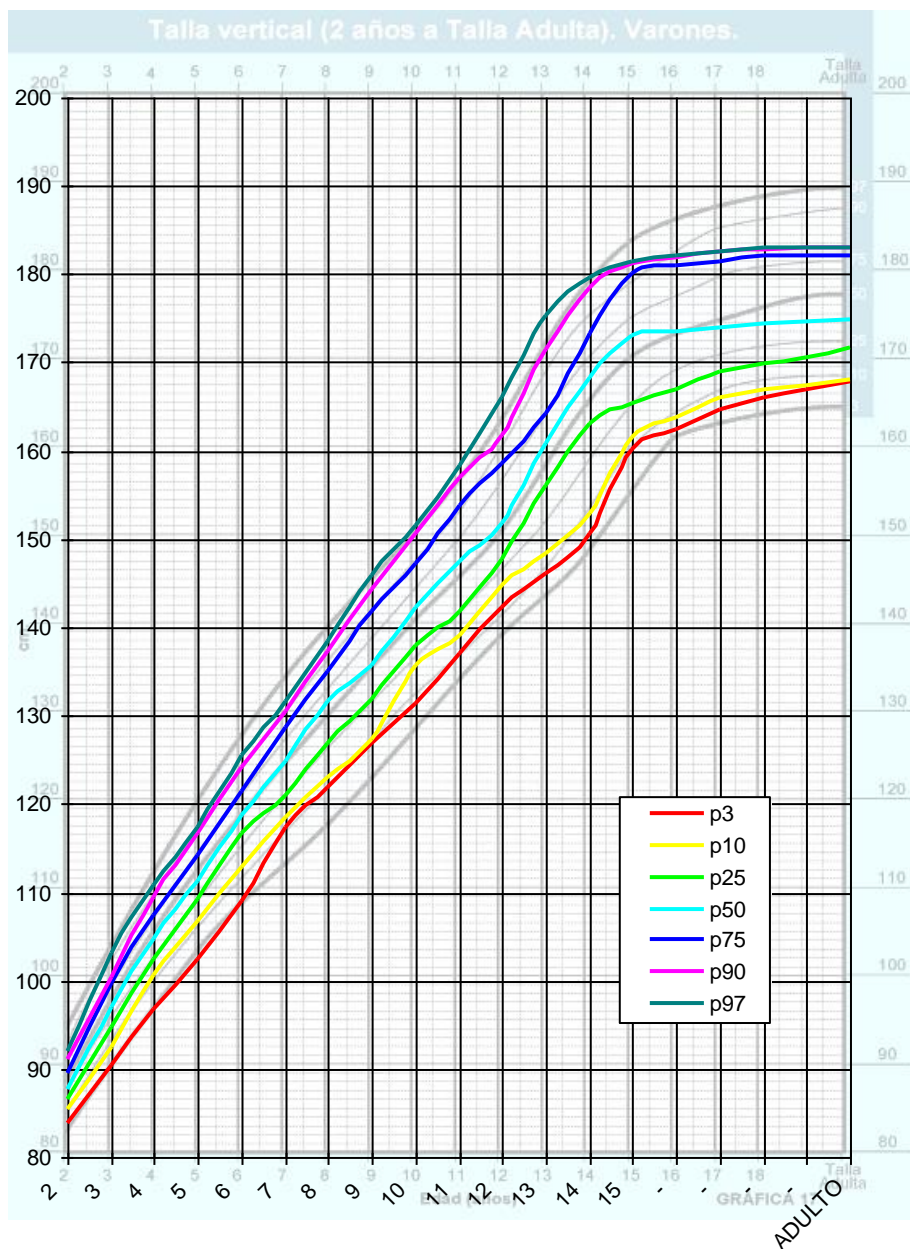


Figura 4.2.20: Percentiles talla de los varones de nuestra población impresionado sobre gráfica de crecimiento de Andrea Prader. (3 años-adulto)

En la *Tabla 4.2.20* se describen los percentiles (p3, p10, p25, p50, p75, p90, p97), así como la media, DE y rango para cada EC, en las mujeres de nuestra población de hipotiroideos.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>p3</i>	<i>p10</i>	<i>p25</i>	<i>p50</i>	<i>p75</i>	<i>p90</i>	<i>p97</i>
0	70	49.71	1.52	46	52.10	46.89	47.91	49.03	49.63	50.61	51.45	52.04
0.25	62	59.85	1.93	56.50	63	55.78	57.26	58.54	59.93	61.28	61.94	62.97
0.5	64	66.45	2.14	61.60	71.10	61.77	64.32	65.01	66.51	67.63	68.49	70.66
0.75	63	70.66	2.29	65.70	75.70	65.87	68.49	69.28	70.53	72.11	72.87	75.56
1	66	74.24	2.41	68.40	78.90	68.73	71.38	72.48	74.50	75.88	77.01	78.79
1.5	60	80.46	2.70	74.50	86.80	74.56	76.86	78.46	80.61	81.81	84.33	86.72
2	68	86.69	3.01	78.10	93.00	79.50	82.71	84.48	86.61	88.87	91.06	92.58
3	66	96.67	3.53	85.80	103.90	87.57	91.36	93.06	95.46	98.41	100.83	102.21
4	64	103.50	3.78	93.50	113.30	95.28	98.51	100.87	103.41	106.43	108.56	109.18
5	60	110.56	4.21	99.70	120.50	102.96	104.69	107.60	110.38	113.76	115.89	118.37
6	57	117.58	4.37	105.30	128.70	108.39	112.75	114.66	117.18	121.27	124.36	126.00
7	53	124.31	4.60	116.00	135.10	116.65	118.46	121.33	123.79	127.16	130.70	133.77
8	49	129.95	4.72	121.90	141.20	121.92	122.98	125.51	130.47	133.19	136.49	140.14
9	46	135.12	5.06	125.70	145.00	126.00	128.47	130.84	134.97	139.26	142.29	144.78
10	39	140.32	5.84	131.30	151.40	131.51	134.39	135.92	140.08	144.33	149.60	151.36
11	37	146.698	6.06	135.00	159.70	135.31	138.46	142.63	146.07	152.18	157.78	159.62
12	34	153.74	6.62	142.50	166.00	142.73	146.00	149.33	151.76	158.72	164.41	165.93
13	33	159.06	6.01	150.40	169.40	150.41	152.49	154.48	158.39	162.80	167.13	169.28
14	30	160.52	5.58	152.10	172.20	152.75	154.12	156.76	159.35	164.57	168.01	170.74
15	25	161.33	5.02	152.90	172.20	153.88	155.31	157.44	161.00	165.27	169.12	171.61
TF	28	162.15	5.80	153.00	173.30	153.80	154.90	157.90	161.10	166.80	170.52	173.30
TH	70	160.87	5.28	151.13	168.87	151.37	155.10	157.87	160.37	164.37	167.37	168.87

Tabla 4.2.20: Longitud/Talla mujeres. Media aritmética, DE y percentiles.

En la Figuras 4.2.21 y 4.2.22 se han elaborado sendas gráficas de percentiles de las mujeres de nuestra muestra siguiendo la misma metodología que en los varones. Tal y como sucedía con ellos, las gráficas son superponibles y se puede decir que las mujeres afectas de HCP llevan un crecimiento similar a la población general.

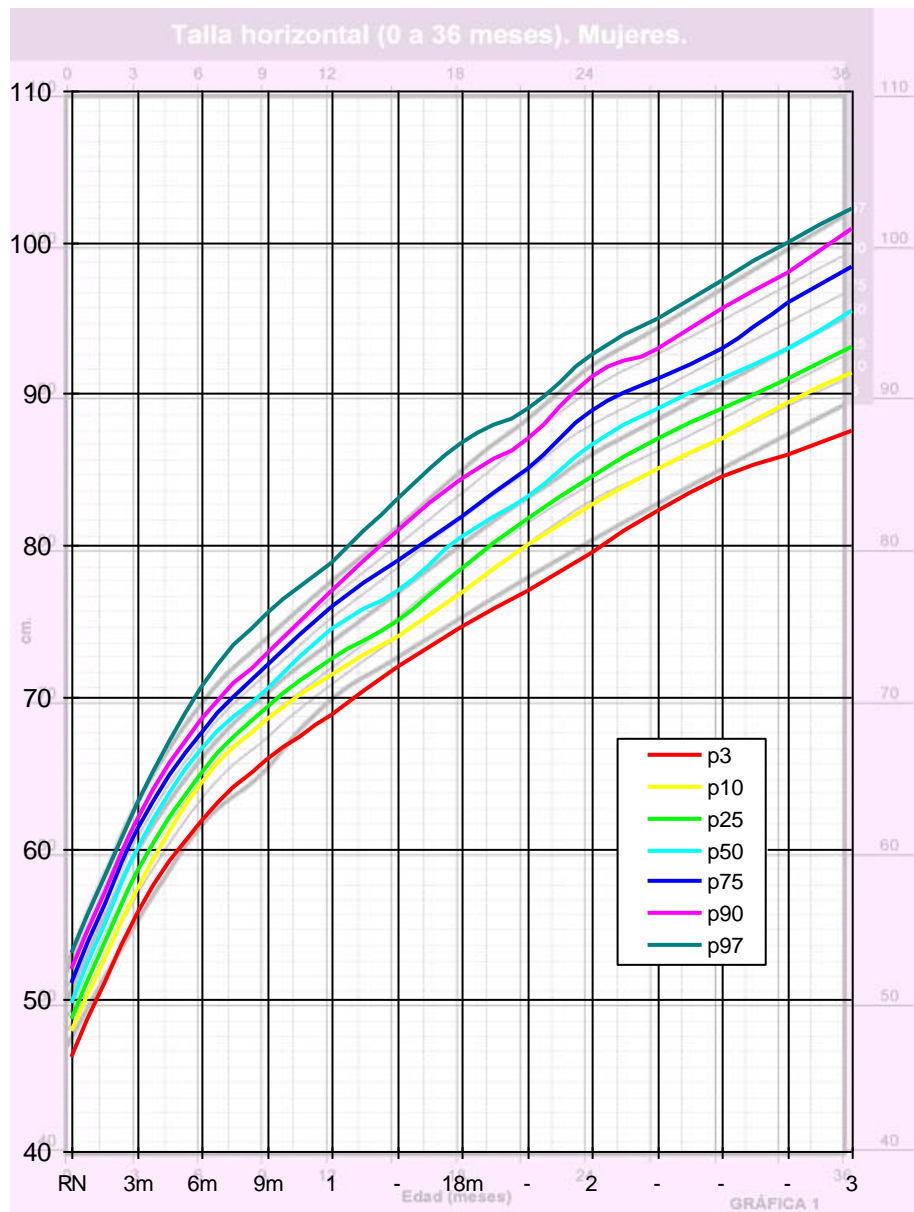


Figura 4.2.21: Percentiles longitud de las mujeres de nuestra población impresionado sobre gráfica de crecimiento de Andrea Prader. (0-36 meses)

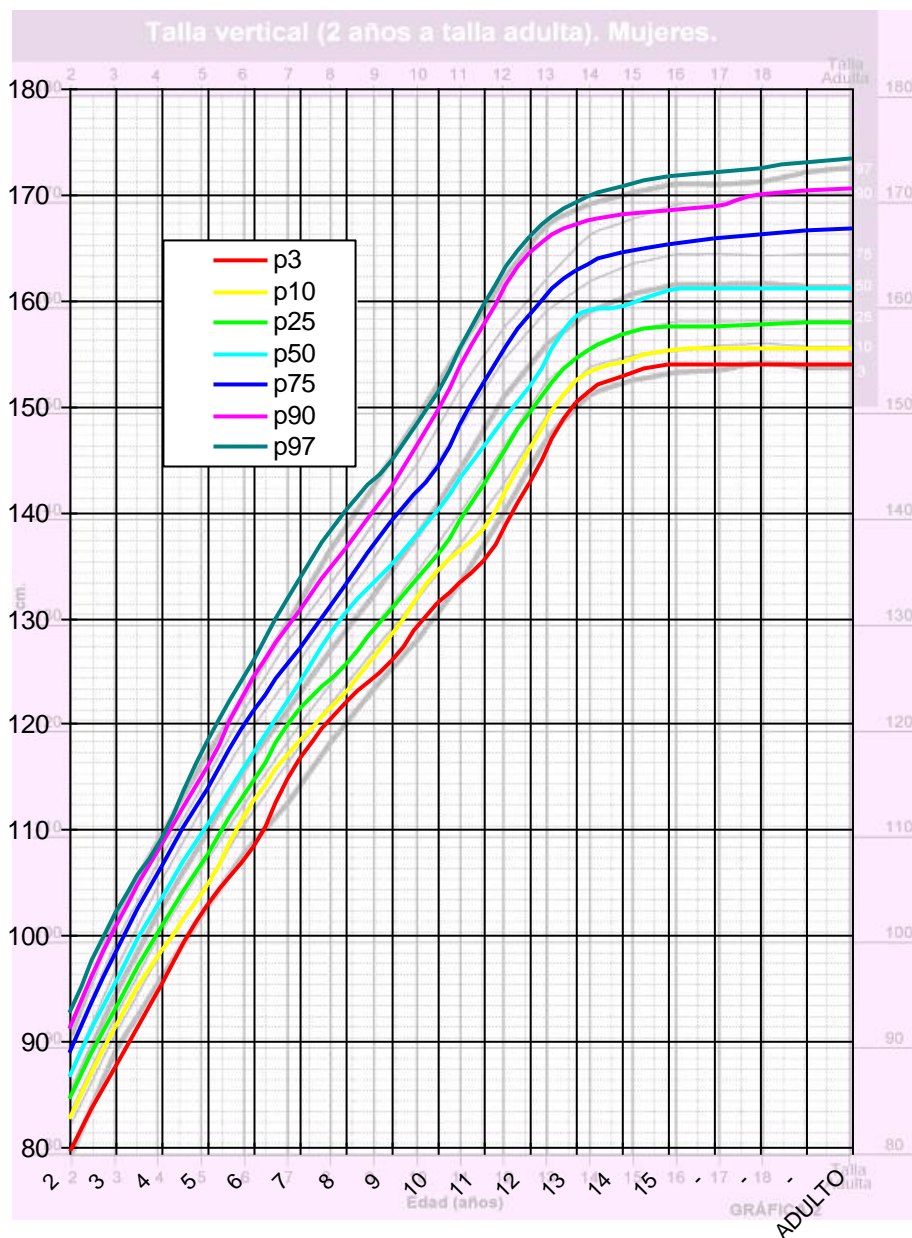


Figura 4.2.22: Percentiles longitud de las mujeres de nuestra población impresionado sobre gráfica de crecimiento de Andrea Prader. (0-36 meses)

Se han comparado para cada edad cronológica, las medias de longitud/talla de nuestra población con las del estudio longitudinal de Andrea Prader. El test empleado ha sido la *t-Student* y se ha realizado tanto en varones (*Tabla 4.2.21*) como en mujeres (*Tabla 4.2.22*).

<i>Edad</i>	<i>MUESTRA</i>			<i>ANDREA PRADER</i>			<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
<i>0</i>	45	49.89	1.73	165	50.51	1.53	*
<i>0.25</i>	40	60.72	2.43	161	61.00	2.21	NS
<i>0.5</i>	39	67.81	2.61	161	67.82	2.39	NS
<i>0.75</i>	39	72.09	2.72	152	72.25	2.53	NS
<i>1</i>	41	75.77	2.99	154	75.77	2.59	NS
<i>1.5</i>	38	82.41	3.02	145	82.28	2.82	NS
<i>2</i>	41	88.15	3.16	131	88.17	3.13	NS
<i>3</i>	41	96.92	3.42	137	96.78	3.48	NS
<i>4</i>	38	104.63	3.97	134	104.27	4.09	NS
<i>5</i>	36	111.59	4.08	133	111.12	4.30	NS
<i>6</i>	34	118.69	4.23	136	117.61	4.73	NS
<i>7</i>	31	124.83	4.77	128	123.39	5.06	NS
<i>8</i>	29	131.02	5.08	128	128.92	5.40	NS
<i>9</i>	27	136.08	5.71	124	134.28	5.83	NS
<i>10</i>	24	142.31	6.03	121	139.77	6.16	NS
<i>11</i>	20	147.56	6.38	119	144.83	6.37	*
<i>12</i>	20	152.93	7.26	121	150.09	7.13	*
<i>13</i>	17	160.51	8.01	116	156.57	8.23	*
<i>14</i>	14	167.82	8.46	111	163.30	8.58	*
<i>15</i>	11	172.39	7.97	106	169.30	7.78	*
<i>TF</i>	10	176.13	5.31	112	176.84	7.04	NS

Tabla 4.2.21: Comparación de medias Longitud/Talla varones mediante t de Student.

(* --> $p < 0.05$)

En los varones se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los 11 y los 15 años ($p < 0.05$), siendo más altos los que presentan HC. La TF no presenta diferencias significativas.

<i>Edad</i>	<i>MUESTRA</i>			<i>ANDREA PRADER</i>			<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
<i>0</i>	70	49.71	1.52	167	49.86	1.49	<i>NS</i>
<i>0.25</i>	62	59.85	1.93	164	59.32	1.96	<i>NS</i>
<i>0.5</i>	64	66.45	2.14	161	65.79	2.05	<i>NS</i>
<i>0.75</i>	63	70.66	2.29	158	70.07	2.10	<i>NS</i>
<i>1</i>	66	74.24	2.41	156	73.68	2.17	<i>NS</i>
<i>1.5</i>	60	80.46	2.70	146	80.28	2.52	<i>NS</i>
<i>2</i>	68	86.69	3.01	139	86.24	2.86	<i>NS</i>
<i>3</i>	66	96.67	3.53	136	95.19	3.23	<i>NS</i>
<i>4</i>	64	103.50	3.78	133	102.93	3.50	<i>NS</i>
<i>5</i>	60	110.56	4.21	126	109.63	4.03	<i>NS</i>
<i>6</i>	57	117.58	4.37	129	116.24	4.04	<i>NS</i>
<i>7</i>	53	124.31	4.60	124	122.09	4.31	<i>NS</i>
<i>8</i>	49	129.95	4.72	123	127.83	4.43	<i>*</i>
<i>9</i>	46	135.12	5.06	123	133.26	4.88	<i>NS</i>
<i>10</i>	39	140.32	5.84	121	138.82	5.44	<i>NS</i>
<i>11</i>	37	146.69	6.06	121	144.94	5.87	<i>NS</i>
<i>12</i>	34	153.74	6.62	121	151.23	5.82	<i>*</i>
<i>13</i>	33	159.06	6.01	114	156.55	5.19	<i>*</i>
<i>14</i>	30	160.52	5.58	112	159.90	4.83	<i>NS</i>
<i>15</i>	25	161.33	5.02	106	161.40	4.94	<i>NS</i>
<i>TF</i>	28	162.15	5.80	114	162.57	5.37	<i>NS</i>

Tabla 4.2.22: Comparación de medias Longitud/Talla mujeres mediante t de Student.

(* --> $p < 0.05$)

En las mujeres apenas existen diferencias significativas, únicamente a los 8 y a los 12-13, siendo más altas aquéllas de nuestra muestra. ($p < 0.05$) En la TF tampoco aparecen diferencias significativas.

4.2.3 ESTUDIO DE CORRELACIONES:

En este apartado se representan las correlaciones entre las SDS de diferentes variables relacionadas con el crecimiento de nuestros individuos. El test empleado ha sido la *R de Pearson*.

En primer lugar hemos correlacionado la talla en cada EC con la TH y a continuación los PxC en cada edad con la TF.

a) CORRELACIÓN TALLAS Vs TH:

En la *Figura 4.2.23* se representa la evolución de la talla de nuestros pacientes respecto a la TH. Se observa como la talla de los individuos de nuestra muestra se encuentra en todo momento por encima de su TH. Existen dos pequeños incrementos a los 8 y a los 13 años, mientras que la TF se aproxima mucho a la TH.

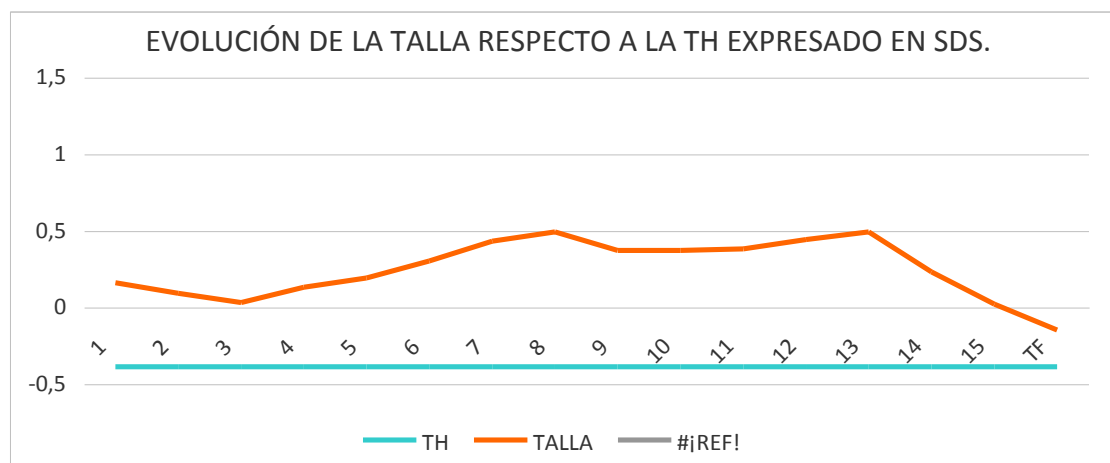
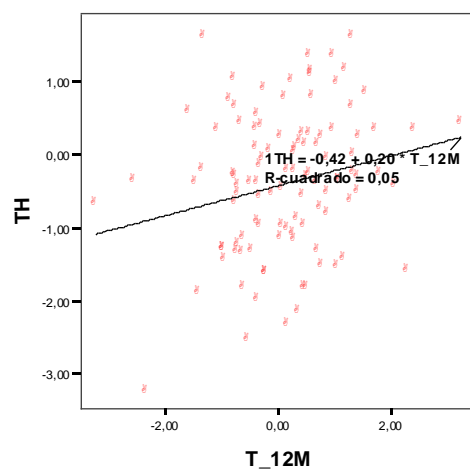
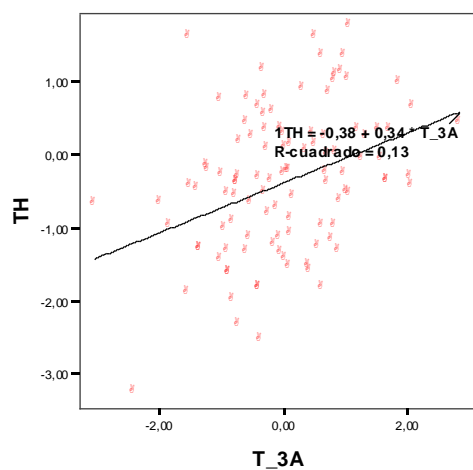
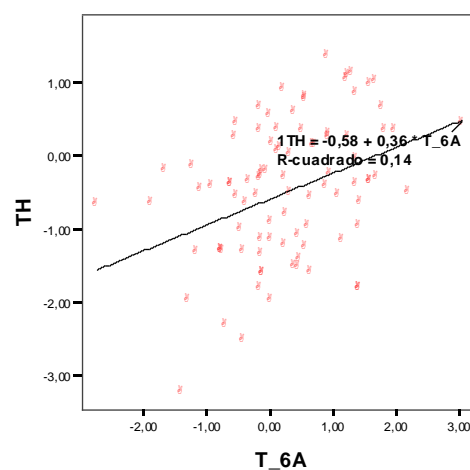
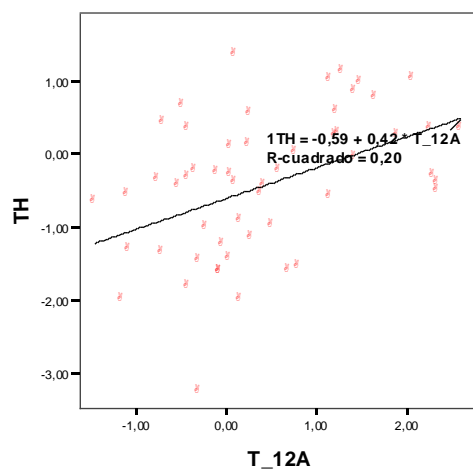
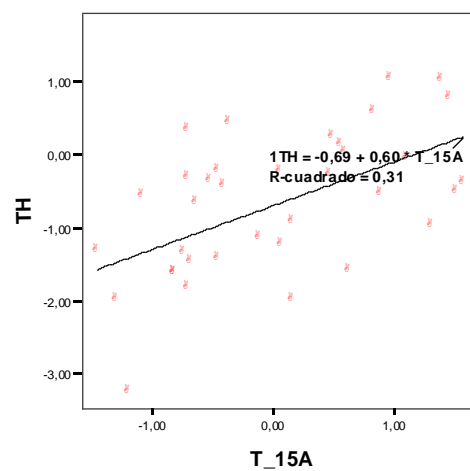
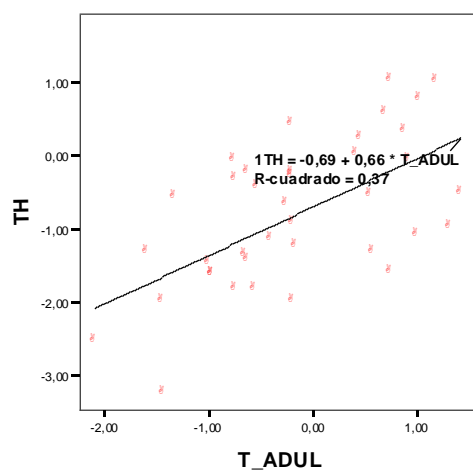


Figura 4.2.23: Evolución de la talla del total de la muestra respecto a su TH.

En la *Tabla 4.2.23* se expresa el resultado del test de *Pearson* entre la talla para cada EC y su TH. Al analizarlo se puede ver que la correlación es estadísticamente significativa en todas las edades siendo el coeficiente progresivamente mayor al aproximarnos a la TF. En las *Figuras 4.2.24-2.29* se reproducen las gráficas de correlación en diferentes edades y se observa que la pendiente es más pronunciada cuanto mayor es el individuo.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>Coeficiente de Correlación</i>	<i>p</i>
1	107	0.219	0.02
2	109	0.321	0.001
3	107	0.364	< 0.001
4	102	0.367	< 0.001
5	96	0.408	< 0.001
6	91	0.378	< 0.001
7	84	0.466	< 0.001
8	78	0.470	< 0.001
9	73	0.478	< 0.001
10	63	0.535	< 0.001
11	57	0.486	< 0.001
12	54	0.446	< 0.001
13	50	0.461	< 0.001
14	44	0.529	< 0.001
15	36	0.557	< 0.001
TF	38	0.605	< 0.001

Tabla 4.2.23: Correlación de Pearson entre TH y las tallas en las diferentes edades cronológicas y respecto a la Talla Final.



Figuras 4.2.24-4.2.29: Diagrama de dispersión entre TH y las tallas en diferentes edades cronológicas (12 meses, 3, 6, 12 y 15 años) y respecto a la Talla Final.

b) CORRELACIÓN PRONÓSTICOS DE CRECIMIENTO Vs TALLA ADULTA:

En la *Figura 4.2.30* se representa la evolución del PxC de nuestros pacientes respecto a la TF. Se observa que el PxC de los individuos de nuestra muestra se encuentra en todo momento por encima de la TF. Durante los primeros años de vida es poco significativo, pero a partir de los 9 años de vida coincide prácticamente con la TF.

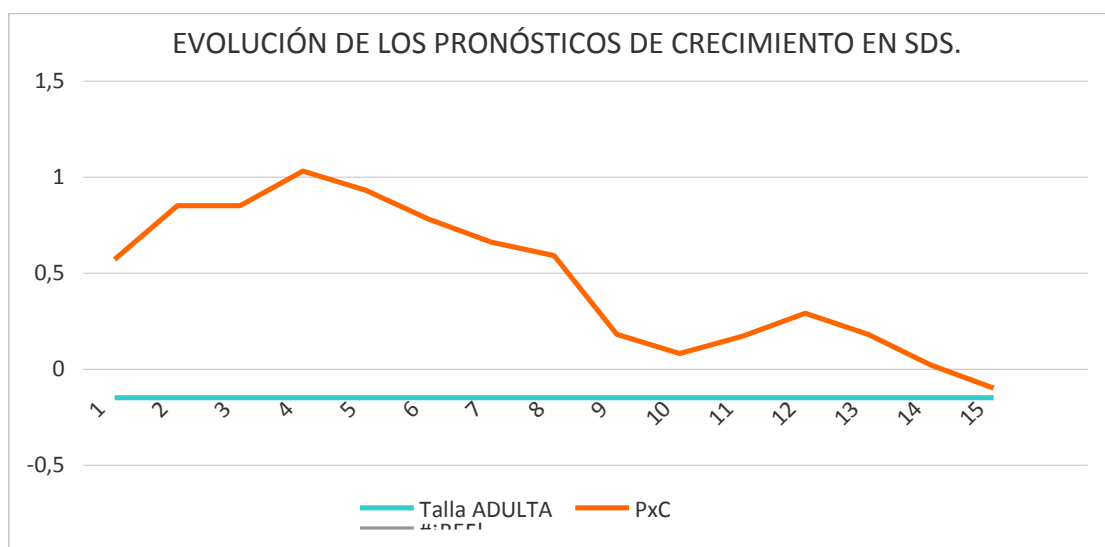
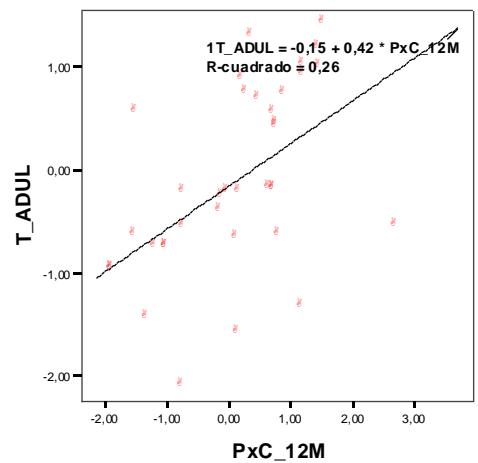
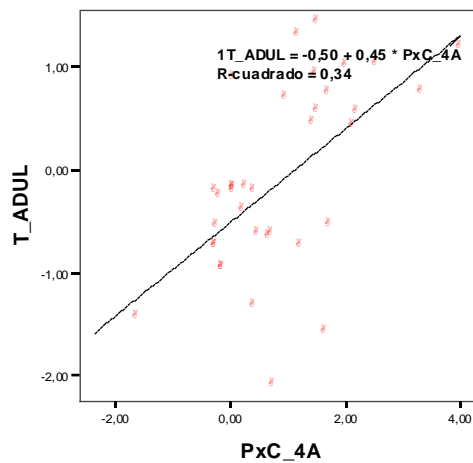
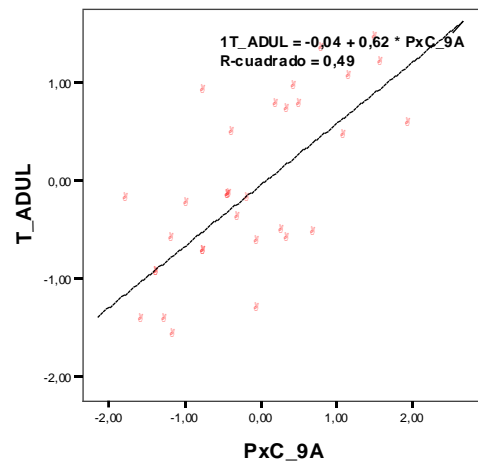
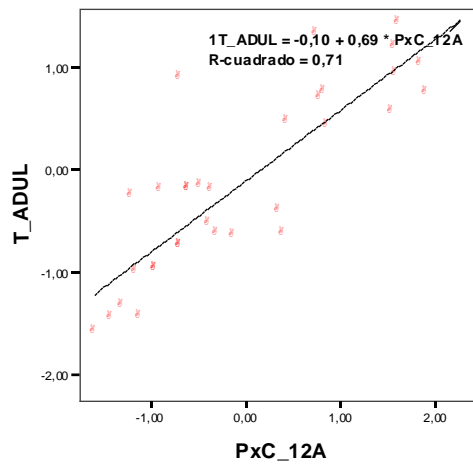
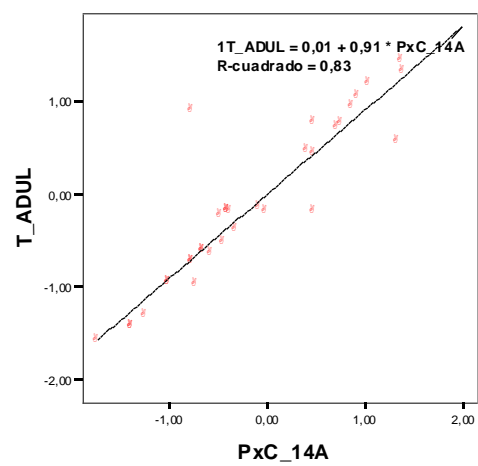
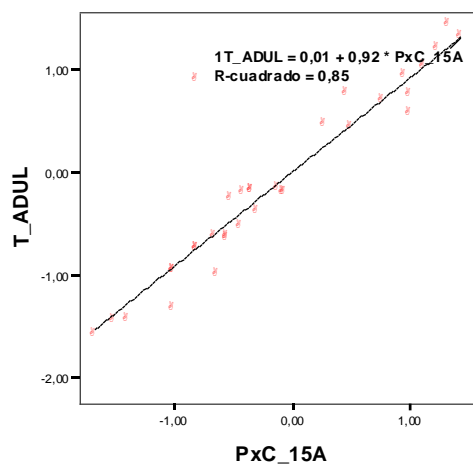


Figura 4.2.30: Evolución de los Pronósticos de crecimiento respecto a la Talla Final.

En la *Tabla 4.2.24* se expresa el resultado del test de *Pearson* entre el PxC para cada EC y la TF. Al analizarlo vemos que la correlación es estadísticamente significativa en todas las edades (especialmente a partir de los 9 años de vida), siendo el coeficiente progresivamente mayor al aproximarnos a la TF. En las *Figuras 4.2.32-4.2.37* se reproducen las gráficas de correlación en diferentes edades y se observa que la pendiente es más pronunciada cuanto mayor es el individuo.

<i>Edad</i>	<i>n</i>	<i>Coeficiente de Correlación</i>	<i>p</i>
1	36	0.508	0.002
2	36	0.543	0.001
3	36	0.563	< 0.001
4	36	0.584	< 0.001
5	36	0.492	0.002
6	35	0.406	0.015
7	35	0.409	0.015
8	33	0.582	< 0.001
9	32	0.702	< 0.001
10	33	0.712	< 0.001
11	32	0.798	< 0.001
12	32	0.843	< 0.001
13	32	0.893	< 0.001
14	33	0.912	< 0.001
15	33	0.922	< 0.001

Tabla 4.2.24: Correlación de Pearson entre Talla Final y los Pronósticos de Crecimiento en las diferentes edades cronológicas.



Figuras 4.2.31-4.2.36: Diagrama de dispersión entre PxC y la talla final en diferentes edades cronológicas (12 meses, 4, 9, 12, 14 y 15 años).

4.2.4 ESTUDIO DE LA PUBERTAD:

Se ha llevado a cabo una valoración de la pubertad con la limitación del tamaño muestral, sobre todo en varones. Los resultados se representan en tres apartados.

- Inicialmente se expresa la auxología de nuestros pacientes, es decir, la manera en la que comienzan y completan todo el proceso de la pubertad.
- En segundo lugar se realiza una correlación de las tallas al inicio de los fenómenos puberales más significativos (inicio y menarquia) con la TF.
- Por último se han seleccionado diversos momentos del seguimiento y se comparan por sexos y por etiologías.

a) DATOS AUXOLÓGICOS:

En la *Tabla 4.2.29*. se reflejan los parámetros relacionados con la pubertad de los individuos de nuestra muestra. Se ha realizado la comparación con los valores del estudio de Andrea Prader mediante la *t de Student*.

- El *inicio puberal* sucede a los 11.40 años en varones y a los 10.46 años en mujeres. Existen diferencias significativas en los varones, que comienzan más temprano que el grupo control (12.30 años).
- La *Menarquia* ocurre a los 12.3 años sin apreciarse diferencias.
- Las tallas al inicio de la pubertad y menarquia tampoco presentan diferencias.
- La *Ganancia Puberal* es similar, de 25.67 y 20.66 cm respectivamente, en varones y mujeres.
- La TF, como ya se ha visto con anterioridad, no presenta diferencias.

	VARONES			MUJERES		
	HC	AP	p	HC	AP	p
Edad Inicio Pubertad	11.40 ± 1.03 (n:23)	12.30 ± 0.97	*	10.46 ± 0.92 (n:40)	10.70 ± 0.88	NS
Talla Inicio Pubertad	150.96 ± 7.14	150.54 ± 6.8	NS	141.88 ± 5.73	142.37 ± 5.17	NS
Edad Menarquia	-	-	NS	12.30 ± 0.68 (n:35)	12.62 ± 0.95	NS
Talla Menarquia	-	-	NS	156.02 ± 5.3	155.48 ± 5.51	NS
Talla final	176.63 ± 5.31 (n:10)	176.84 ± 6.6	NS	162.15 ± 5.8 (n:28)	162.57 ± 5.12	NS
Ganancia puberal	25.67 ± 4.93	26.30 ± 5.23	NS	20.66 ± 2.85	20.20 ± 2.74	NS
TH	172,32 ± 5.4	-	NS	158,4 ± 5.23	158,1 ± 4.89	NS

Tabla 4.2.29: Características auxológicas de la pubertad en nuestra muestra.

(* --> $p < 0.05$)

En las Figuras 4.2.40-4.2.41 se representa la distribución de la edad de inicio puberal en varones y mujeres. Ambas gráficas son muy ilustrativas, pues se ajustan al patrón de normalidad de la población general. Los períodos más frecuentes son 11-12 años en varones y 10-11 años en mujeres; son los denominados maduradores normales.

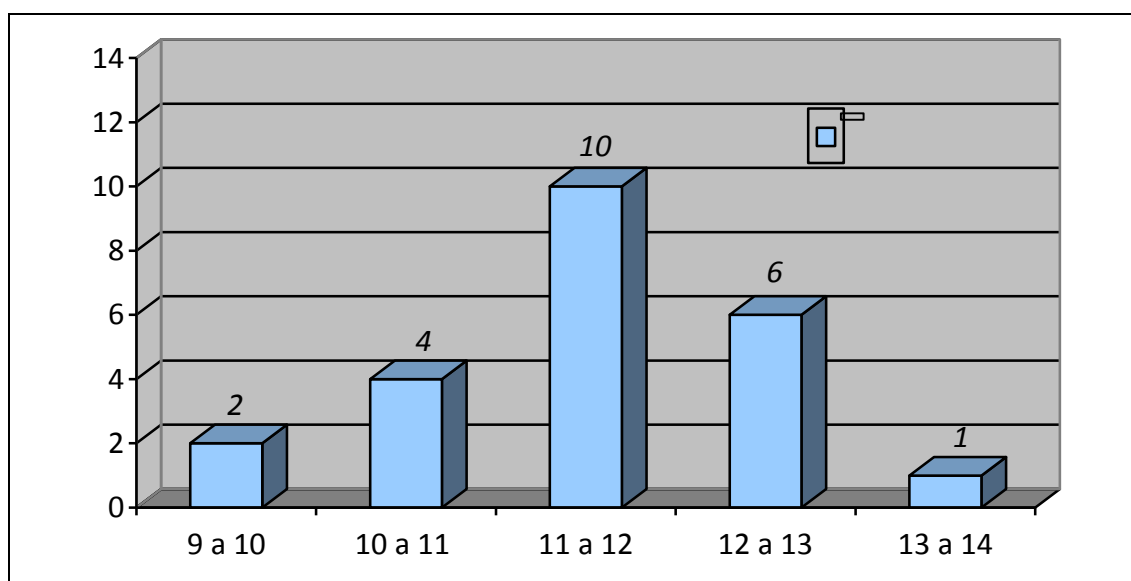


Figura 4.2.40: Distribución de la edad de inicio puberal en varones.

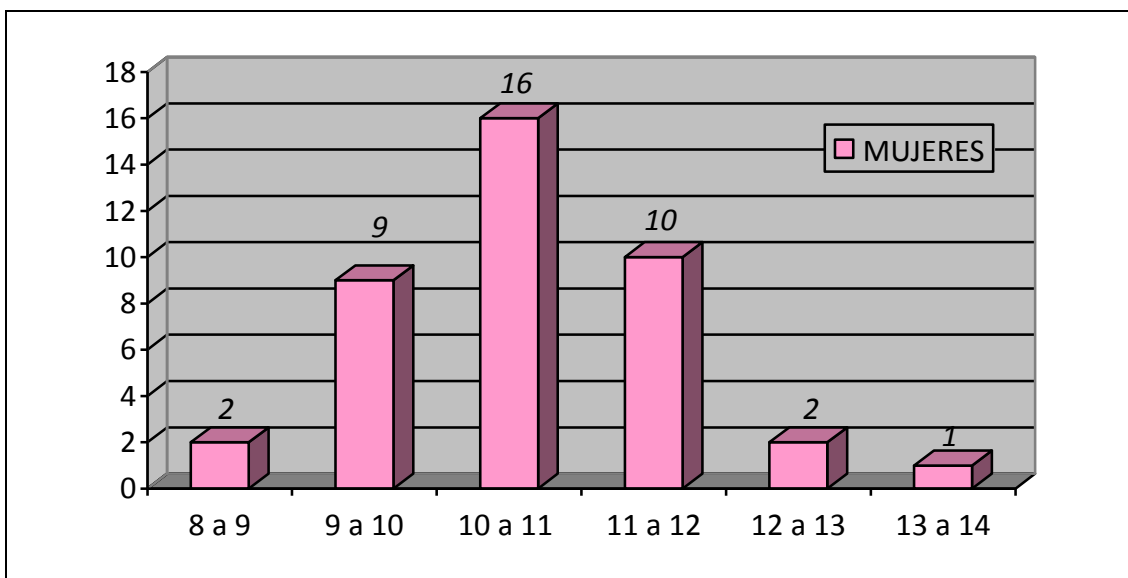


Figura 4.2.41: Distribución de la edad de inicio puberal en mujeres.

La *Figura 4.2.42* simboliza la edad de la Menarquia. Ocurre exactamente lo mismo que en las figuras anteriores, se ajusta al patrón de normalidad de la población general, siendo el período más frecuente los 12-13 años.

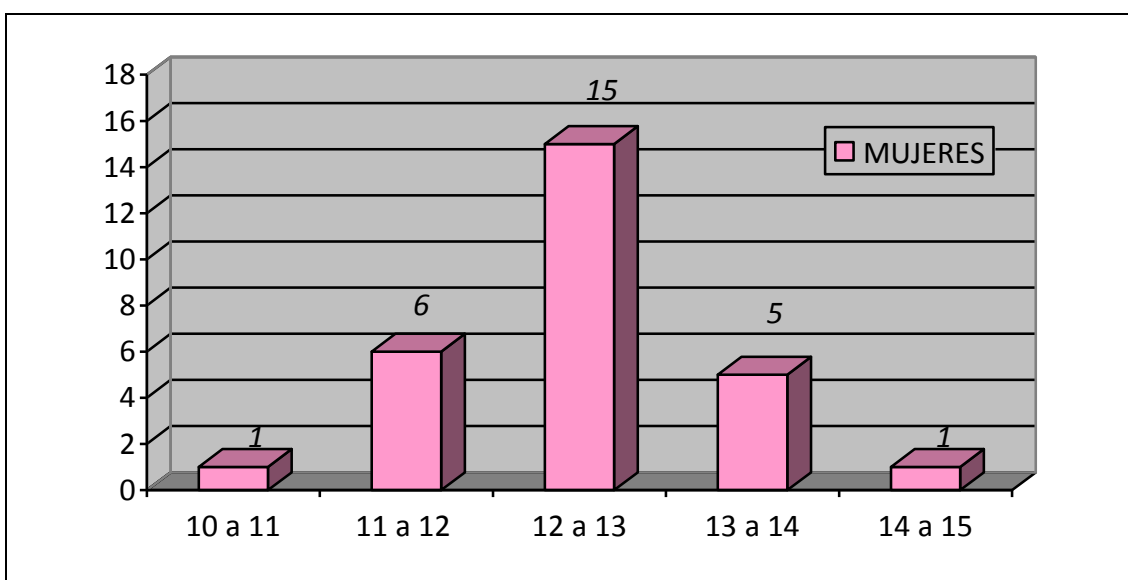


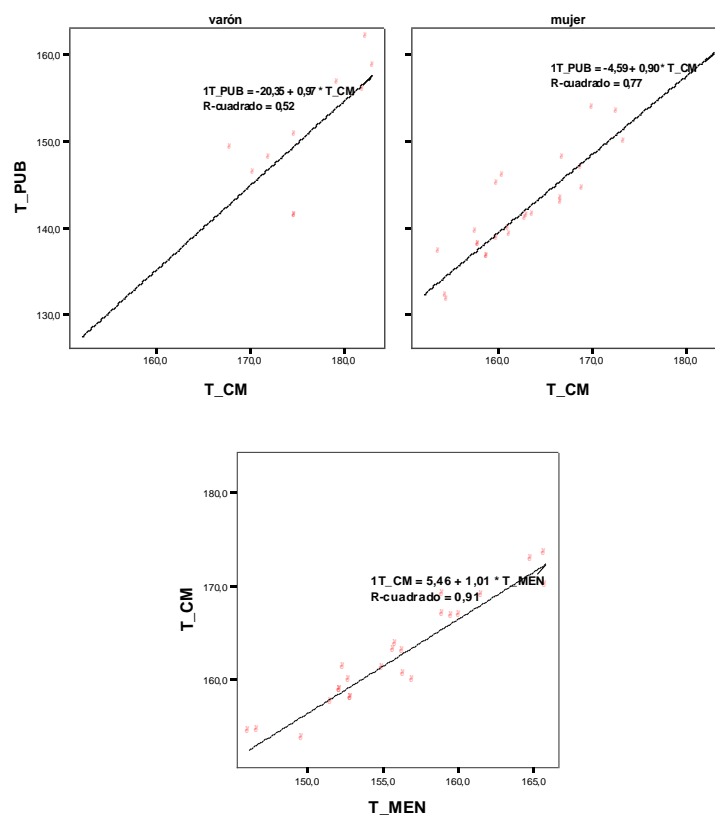
Figura 4.2.42: Distribución de la edad de la menarquia.

b) CORRELACIONES:

El siguiente paso en el estudio de la pubertad ha sido ***correlacionar la talla final con las tallas en inicio de la pubertad y en la menarquia***. En la *Tabla 4.2.30* se expresa la fuerte correlación positiva existente mediante la *r de Pearson*, sobre todo en las mujeres. En las *Figuras 4.2.43-4.2.45* se representa mediante gráficos de dispersión.

	VARONES			MUJERES		
	<i>n</i>	<i>Coeficiente Correlación</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>Coeficiente Correlación</i>	<i>p</i>
<i>Talla Inicio Pubertad</i>	10	0.724	0.018	28	0.877	< 0.001
<i>Talla Menarquia</i>	-	-	-	28	0.951	< 0.001

Tabla 4.2.30: Correlación de Pearson entre TF y las Tallas al Inicio de la Pubertad y la Menarquia.



Figuras 4.2.43-4.2.45: Correlación de Pearson entre Talla Final y Las Tallas al Inicio de la Pubertad y la Menarquia.

c) COMPARACIÓN LONGITUDINAL:

Para finalizar el estudio del crecimiento de nuestros individuos, hemos seleccionado diferentes momentos en el seguimiento longitudinal para expresar la talla en SDS: longitud al diagnóstico, PxC a los 9 años, talla al inicio de la pubertad (TPUB), TF, TH y la diferencia entre estas dos últimas. A continuación los hemos comparado por sexos y por Etiologías mediante la *U de Mann-Whitney* y el test de *Kruskal-Wallis*. En este apartado se ha seguido la metodología del estudio de *Salerno et al* del año 2001 (185) y el objetivo es valorar si existen diferencias en el crecimiento y desarrollo de los individuos afectados de HCP.

En la *Tabla 4.2.31* se refleja la comparación por sexos y existen diferencias estadísticamente significativas a los 9 años y al inicio de la pubertad. Los varones se encuentran más altos en estas edades. La TF es aproximadamente 0.5-1 SDS superior a su TH en ambos sexos. Se representa en la *Figura 4.2.46*.

	LONGITUD/TALLA (SDS)				p
	VARÓN (n: 10)		MUJER (n: 28)		
	Media	DE	Media	DE	
Diagnóstico	-0.31	1.13	-0.02	1.07	NS
PxC 9 años	0.46	0.92	-0.10	0.99	*
Inicio pubertad	0.52	0.96	0.09	0.89	*
Talla final	-0.01	0.85	-0.03	0.92	NS
TH	-0.64	0.84	-0.77	1.04	NS
TF-TH	0.63	0.94	0.74	0.82	NS

Tabla 4.2.31: LONGITUD/TALLA ambos SEXOS, expresado en SDS, para determinados momentos del seguimiento. Talla al diagnóstico (TDX), PxC a los 9 años (PxC_9), Talla inicio pubertad (TPUB), TF, TH, Diferencia TF-TH. (* --> $p < 0.05$)

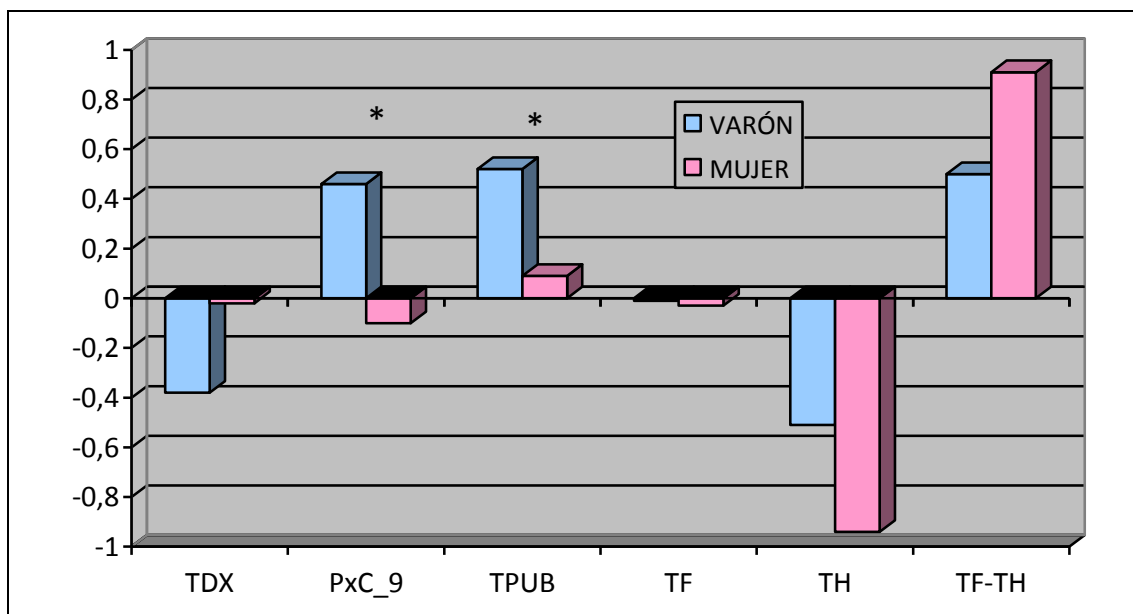


Figura 4.2.46: LONGITUD/TALLA ambos SEXOS, expresado en SDS, para determinados momentos del seguimiento. Talla al diagnóstico (TDX), PxC a los 9 años (PxC_9), Talla inicio pubertad (TPUB), TF, TH, Diferencia TF-TH. (* --> $p < 0.05$)

En la *Tabla 4.2.32* se refleja la comparación por etiologías y existen diferencias estadísticamente significativas en el inicio de la pubertad, en la TF, pero también en la TH. Cuando se realiza el análisis *post hoc*, las diferencias aparecen entre las agencias, que presentan una talla inferior, y los otros dos grupos. También resulta interesante destacar que los individuos con tiroides eutópico presentan una talla superior en el inicio de la pubertad (0.48) respecto a su TF (-0.06). En esta tabla conviene recalcar el escaso número de individuos en el grupo de los eutópicos para la TF, lo que disminuye mucho su valor representativo. Se representa en la *Figura 4.2.47*.

	LONGITUD/TALLA (SDS)						<i>p</i>
	AGENESIAS (17)		ECTOPIAS (16)		EUTÓPICOS (5)		
	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	
<i>Diagnóstico</i>	-0.26	0.70	-0.06	0.95	0.28	0.80	NS
<i>PxC 9 años</i>	-0.38	1.17	0.10	0.76	0.13	0.99	NS
<i>Inicio pubertad</i>	-0.47	1.05	0.46	0.79	0.48	0.92	*
<i>Talla final</i>	-0.68	0.83	0.36	0.69	-0.06	0.84	**
<i>TH</i>	-1.25	1.11	-0.36	0.88	-0.75	0.88	**
<i>TF-TH</i>	0.57	0.85	0.69	0.88	0.68	0.84	NS

Tabla 4.2.32: LONGITUD/TALLA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para determinados momentos del seguimiento. Talla al diagnóstico (TDX), PxC a los 9 años (PxC_9), Talla inicio pubertad (TPUB), TF, TH, Diferencia TF-TH.

(* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.005$)

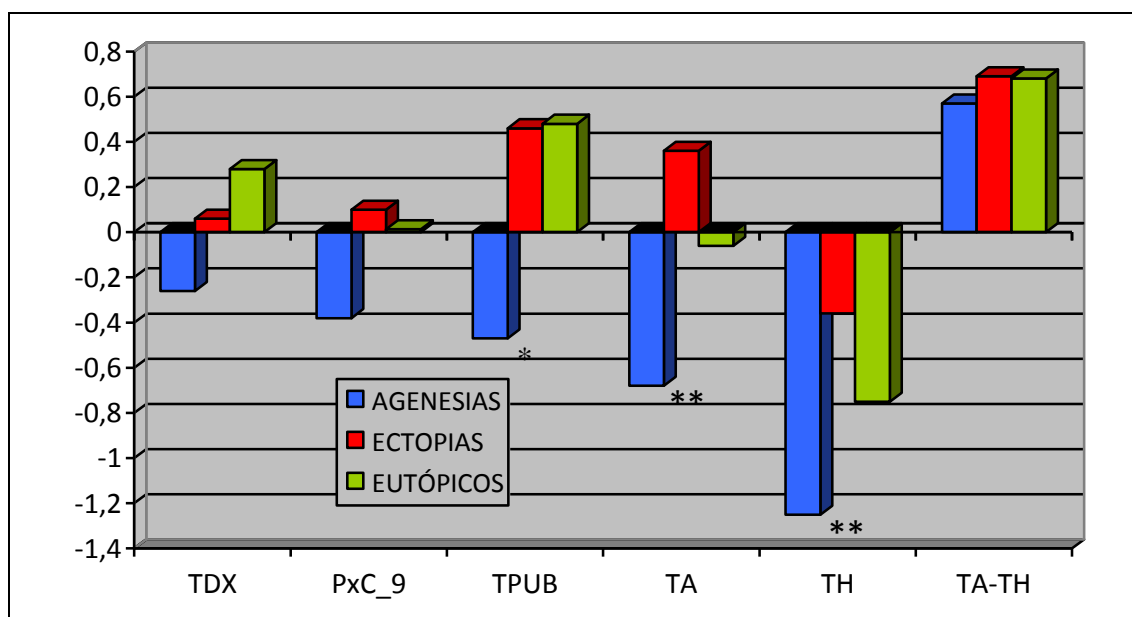


Figura 4.2.47: LONGITUD/TALLA en las ETIOLOGÍAS, expresado en SDS, para determinados momentos del seguimiento. Talla al diagnóstico (TDX), PxC a los 9 años (PxC_9), Talla inicio pubertad (TPUB), TF, TH, Diferencia TF-TH.

(* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.005$)

4.3 ESTUDIO NEUROCOGNITIVO.

Se ha subdividido en los siguientes apartados

1. DESCRIPTIVO DEL CD/CI EN SUS DISTINTAS ÁREAS.
 - BRUNET-LEZINE --> 0-2 años.
 - McCARTHY --> 3-6 años.
 - WECHSLER (WISC/WAIS) --> 7-15 años y edad adulta.
2. COMPARACIÓN CON ESTUDIO LONGITUDINAL DE ANDREA PRADER.
3. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO.
4. RESULTADOS DE LA OPTIMIZACIÓN DEL CRIBADO.

4.3.1 DESCRIPTIVO DEL DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

En este apartado se analiza, mediante *escalas estandarizadas*, el **CD/CI total** y de **cada área de desarrollo**, para cada edad cronológica.

Todas las variables están expresadas en *SDS* y siguen un patrón de normalidad (*Kolmogorov-Smirnov*). El CD/CI total también se describe en valor absoluto. Para representar cada una de las escalas se ha elaborado una *tabla*, con la media y DE, y una *figura* en forma de gráfico de línea, que representa la evolución de los valores anteriores.

En la *Tabla y Figura 4.3.1* se representan los resultados del *test de Brunet-Lezine*, a la edad de 12 y 24 meses. Existe mejoría en todas las áreas estudiadas, excepto en la coordinación oculo-motriz. A su vez, el CD total también mejora de -0.36 a 0.18 SDS.

	12 MESES (n: 79)	24 MESES (n: 82)
CONTROL POSTURAL	-0,69 ± 1,03	-0,51 ± 1,44
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,31 ± 1,22	0,11 ± 0,90
LENGUAJE	-0,76 ± 1,45	-0,25 ± 1,13
SOCIABILIDAD	-0,70 ± 0,97	-0,29 ± 0,88
CD TOTAL	-0,36 ± 1,22	0,18 ± 1,05

Tabla 4.3.1: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (x ± DE)

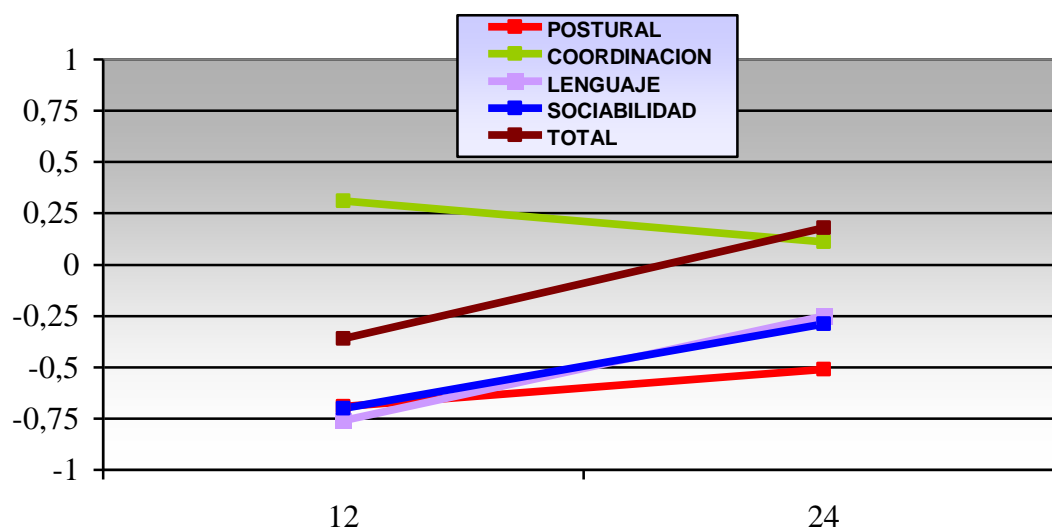


Figura 4.3.1: Evolución del COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media)

En la *Tabla y Figura 4.3.2* se pueden ver los resultados del *test de McCarthy* (MSCA), entre los 3 y 6 años.

- La escala verbal oscila entre 0.12 y -0.09.
- La escala perceptivo-manipulativa varía entre -0.20 y -0.45.
- La escala numérica se mantiene muy estable con valores entre -0.04 y -0.17.
- La escala memoria presenta valores de SDS positivos en todo momento, entre 0.29 y 0.00.
- La escala motricidad refleja los valores más inferiores respecto a la población control a los 3 y 4 años con -0.66 y -0.64 SDS respectivamente; se observa una mejoría hasta -0.09 a los 6 años.
- Por último, la escala general-cognitiva oscila entre un máximo de -0.01 SDS a los 4 años y un mínimo de -0.19 SDS a los 6 años.

	3 AÑOS (n: 76)	4 AÑOS (n: 81)	5 AÑOS (n: 77)	6 AÑOS (n: 78)
VERBAL	0,12 ± 0,98	0,24 ± 0,95	0,04 ± 1,14	-0,09 ± 1,27
PERCEPTIVO MANIPULATIVA	-0,20 ± 0,99	-0,45 ± 0,97	-0,20 ± 0,81	-0,29 ± 1,02
NUMÉRICA	-0,04 ± 1,14	-0,17 ± 0,86	-0,16 ± 0,98	-0,12 ± 0,93
MEMORIA	0,17 ± 1,21	0,29 ± 0,98	0,17 ± 0,92	0,00 ± 1,06
MOTRICIDAD	-0,66 ± 0,65	-0,64 ± 1,07	-0,37 ± 1,06	-0,08 ± 1,01
GENERAL- COGNITIVA	-0,05 ± 1,08	-0,01 ± 0,96	-0,11 ± 1,02	-0,19 ± 1,03

Tabla 4.3.2: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de McCARTHY. ($x \pm DE$)

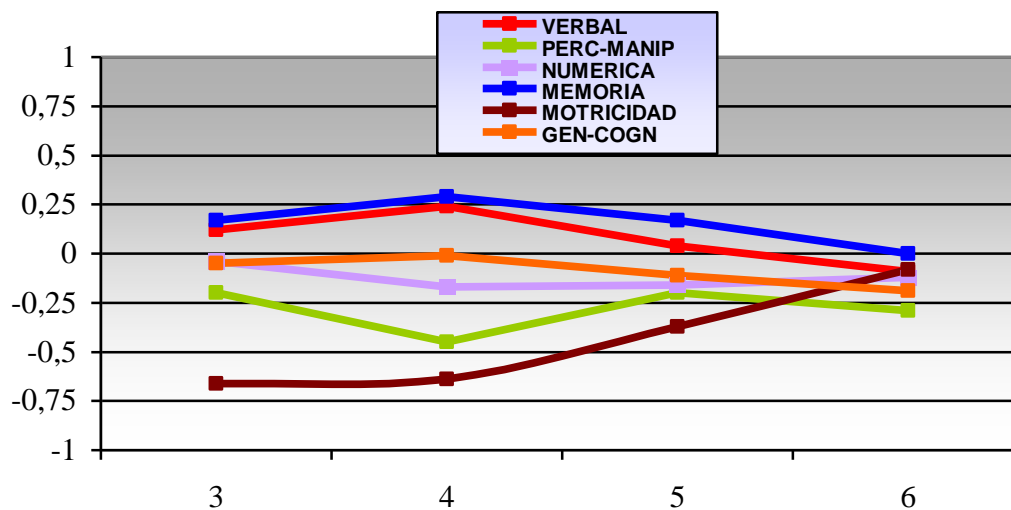


Figura 4.3.2: Evolución del COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de McCARTHY. (media)

En la *Tabla y Figura 4.3.3* se expresan los resultados del test de Wechsler (WISC-WAIS), entre los 7-15 años y para la edad adulta. Todas las puntuaciones se mantiene por debajo de la población control. Las peores valoraciones aparecen en la adolescencia temprana (11-14 años) y parecen mejorar someramente en la edad adulta.

- La escala verbal oscila entre un máximo de -0.30 a los 7 años y un mínimo de -0.85 a los 13 años.
- La escala manipulativa también presenta su valor máximo a los 7 años (-0.29) mientras que el mínimo aparece a los 14 años (-0.70 SDS).
- Por último, el CI total varía entre un máximo de -0.36 SDS a los 7 años y un mínimo de -0.81 SDS los 14 años.

	<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS (n: 74)	-0,30 ± 0,88	-0,29 ± 1,01	-0,36 ± 0,91
8 AÑOS (n: 73)	-0,33 ± 0,91	-0,53 ± 1,06	-0,40 ± 0,77
9 AÑOS (n: 68)	-0,45 ± 1,01	-0,56 ± 0,85	-0,70 ± 0,89
10 AÑOS (n: 65)	-0,63 ± 1,00	-0,54 ± 1,01	-0,68 ± 0,95
11 AÑOS (n: 53)	-0,73 ± 1,09	-0,63 ± 0,96	-0,78 ± 1,02
12 AÑOS (n: 51)	-0,79 ± 1,12	-0,49 ± 1,08	-0,80 ± 1,09
13 AÑOS (n: 51)	-0,85 ± 1,19	-0,62 ± 0,96	-0,77 ± 1,02
14 AÑOS (n: 44)	-0,78 ± 1,25	-0,70 ± 0,98	-0,81 ± 1,12
15 AÑOS (n: 39)	-0,66 ± 1,15	-0,44 ± 1,05	-0,66 ± 1,04
ADULTO (n: 35)	-0,39 ± 1,01	-0,31 ± 0,88	-0,42 ± 0,96

Tabla 4.3.3: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de WECHLER (WISC-WAIS). (x ± DE)

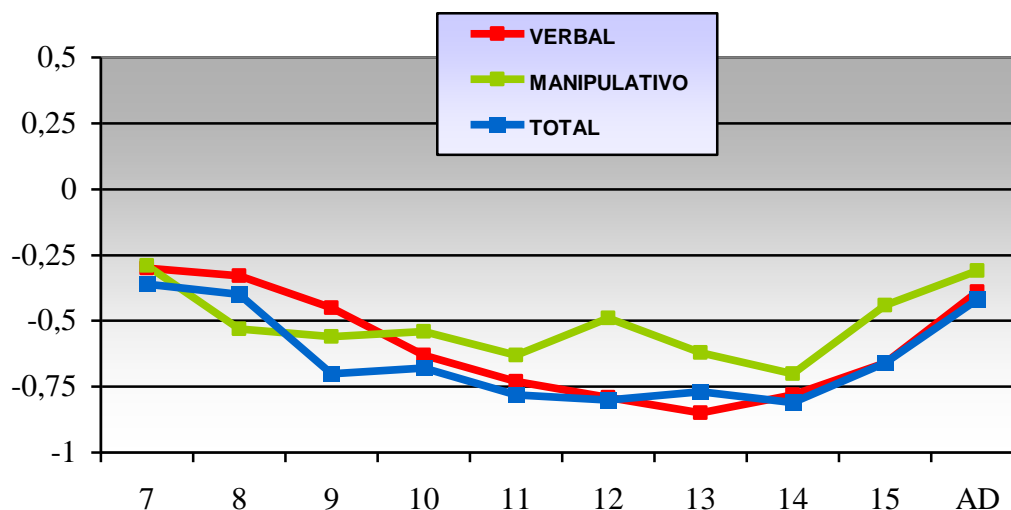


Figura 4.3.3: Evolución del COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de WECHLER (WISC-WAIS). (media)

Para finalizar este apartado presentamos en sendas tablas y figuras la **evolución del CD/CI total** para cada EC, tanto en puntuación absoluta (*Tabla 4.3.4 y Figura 4.3.4*) como en SDS (*Tabla 4.3.5 y Figura 4.3.5*).

- En las **Tablas** describimos la media, DE y rango.
- En las **Figuras** se expresa la media ± 1 SDS.

En la *Tabla 4.3.4* se observan los valores del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. El CI adulto resulta 117.40 puntos.

En la *Tabla 4.3.5* se agrupan los valores del CD/CI total en SDS para cada edad cronológica. La SDS oscila entre un máximo de 0.01 a los 4 años y un mínimo de 0.80 a los 12 años. En la *Figura 4.3.5* se representan estos resultados y se observa que el CD/CI se encuentra por debajo de los controles en todas las edades, siendo precisamente en la adolescencia donde las evaluaciones resultan algo peores.

<i>CD/CI (PUNTUACIÓN)</i>					
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>1</i>	79	103,59	10,95	73	128
<i>2</i>	83	103,33	9,10	74	119
<i>3</i>	76	103,56	9,77	69	123
<i>4</i>	81	106,73	12,69	79	143
<i>5</i>	77	104,30	12,11	61	139
<i>6</i>	78	106,90	12,68	64	144
<i>7</i>	74	92,84	9,54	64	122
<i>8</i>	73	93,00	8,58	63	111
<i>9</i>	68	93,08	15,07	60	120
<i>10</i>	65	93,78	11,87	59	120
<i>11</i>	53	97,57	13,22	71	135
<i>12</i>	51	101,47	14,76	77	136
<i>13</i>	51	98,98	13,54	67	126
<i>14</i>	44	102,93	15,36	67	140
<i>15</i>	39	106,03	15,00	64	138
<i>ADULTO</i>	35	117,40	10,49	84	138

Tabla 4.3.4: Evolución del CD/CI, expresado en PUNTUACIÓN ABSOLUTA.

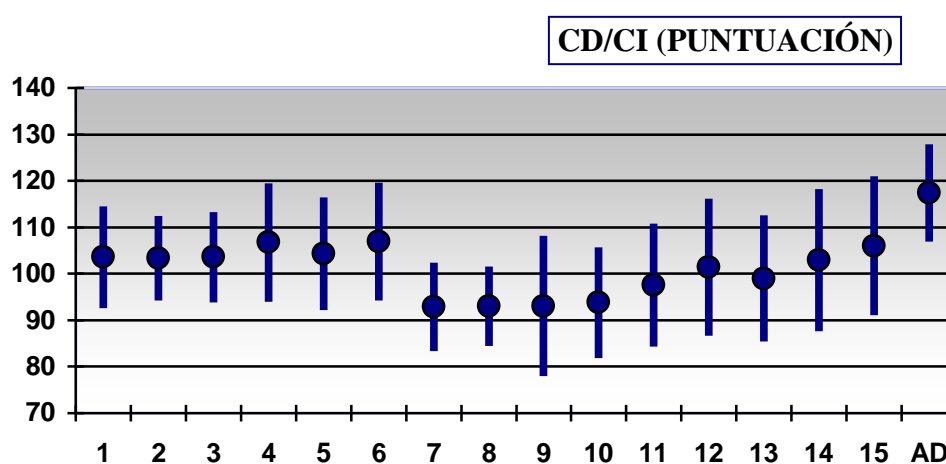


Figura 4.3.4: Evolución del CD/CI, en PUNTUACIÓN ABSOLUTA. ($x \pm DE$)

<i>CD/CI (\pmSDS)</i>					
<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
1	79	-0,36	1,22	-3,8	2,2
2	83	-0,18	1,05	-3,7	1,7
3	76	-0,05	1,08	-3,0	2,5
4	81	-0,01	0,96	-2,1	2,7
5	77	-0,11	1,02	-3,8	2,8
6	78	-0,19	1,03	-3,7	2,9
7	74	-0,36	0,91	-3,2	2,3
8	73	-0,40	0,77	-3,1	1,1
9	68	-0,70	0,89	-3,6	1,8
10	65	-0,68	0,95	-3,5	1,6
11	53	-0,78	1,02	-3,0	2,1
12	51	-0,80	1,09	-2,6	1,8
13	51	-0,77	1,02	-3,2	1,3
14	44	-0,81	1,12	-3,5	2,0
15	39	-0,66	1,04	-3,6	1,5
ADULTO	35	-0,42	0,96	-3,3	1,2

Tabla 4.3.5: Evolución del CD/CI, expresado en SDS.

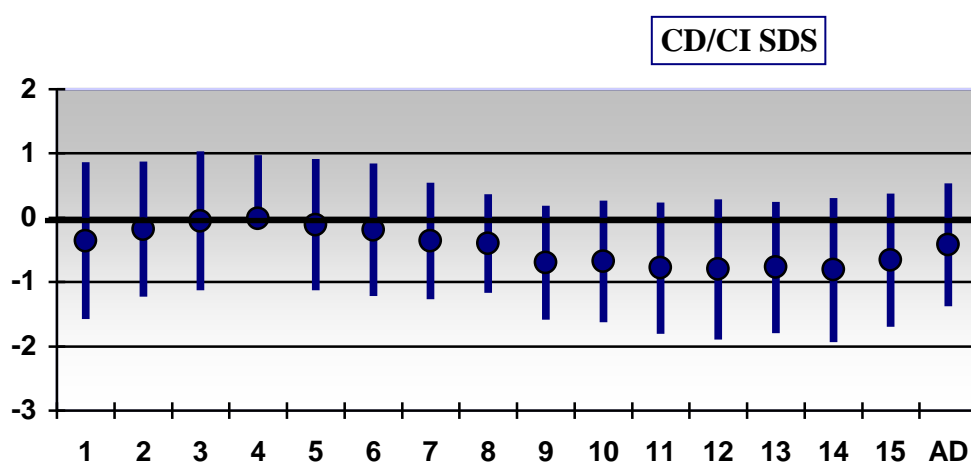


Figura 4.3.5: Evolución del CD/CI, expresado en SDS (media \pm DE)

4.3.2 COMPARACIÓN ESTUDIO LONGITUDINAL DE ANDREA PRADER:

En la *Tabla 4.3.6* se muestra la comparación del CD/CI, en valor absoluto, entre nuestra muestra y la población del estudio Andrea Prader (174). En la *Figura 4.3.6* se representa la evolución de ambas poblaciones. Los individuos afectados de HCP presentan un CI inferior a la población general en todas las EC. Al comparar con la *t-Student*, las diferencias resultan estadísticamente significativas ($p < 0.001$) a partir de los 9 años de vida hasta la edad adulta inclusive.

<i>Edad (años)</i>	<i>N</i>	<i>Puntuación Pacientes (x±DE)</i>	<i>SDS</i>	<i>p</i>	<i>Puntuación Controles (x±DE)</i>	<i>N</i>
<i>1</i>	79	103,59 ± 10,95	-0,36 ± 1,22	NS	107,1 ± 8,9	299
<i>2</i>	83	103,33 ± 9,10	-0,18 ± 1,05	NS	105,0 ± 8,7	260
<i>3</i>	76	103,56 ± 9,77	-0,05 ± 1,08	NS	102,9 ± 12,6	237
<i>4</i>	81	106,73 ± 12,69	-0,01 ± 0,96	NS	106,9 ± 13,2	237
<i>5</i>	77	104,30 ± 12,11	-0,11 ± 1,02	NS	105,7 ± 11,8	250
<i>6</i>	78	106,90 ± 12,68	-0,19 ± 1,03	NS	109,3 ± 12,1	258
<i>7</i>	74	92,84 ± 9,54	-0,36 ± 0,91	NS	96,8 ± 10,7	248
<i>8</i>	73	93,00 ± 8,58	-0,40 ± 0,77	NS	97,8 ± 10,9	250
<i>9</i>	68	93,08 ± 15,07	-0,70 ± 0,89	**	102,0 ± 10,8	243
<i>10</i>	65	93,78 ± 11,87	-0,68 ± 0,95	**	102,9 ± 12,3	233
<i>11</i>	53	97,57 ± 13,22	-0,78 ± 1,02	**	107,9 ± 12,5	233
<i>12</i>	51	101,47 ± 14,76	-0,80 ± 1,09	**	112,3 ± 13,5	235
<i>13</i>	51	98,98 ± 13,54	-0,77 ± 1,02	**	114,4 ± 13,5	217
<i>14</i>	44	102,93 ± 15,36	-0,81 ± 1,12	**	114,4 ± 16,1	204
<i>15</i>	39	106,03 ± 15,00	-0,66 ± 1,04	**	119,7 ± 10,9	201
<i>ADULTO</i>	35	117,40 ± 10,49	-0,42 ± 0,96	**	125,8 ± 10,8	158

Tabla 4.3.6: Evolución del CD/CI de nuestra población hipotiroidea y los controles.

(** --> $p < 0.001$)

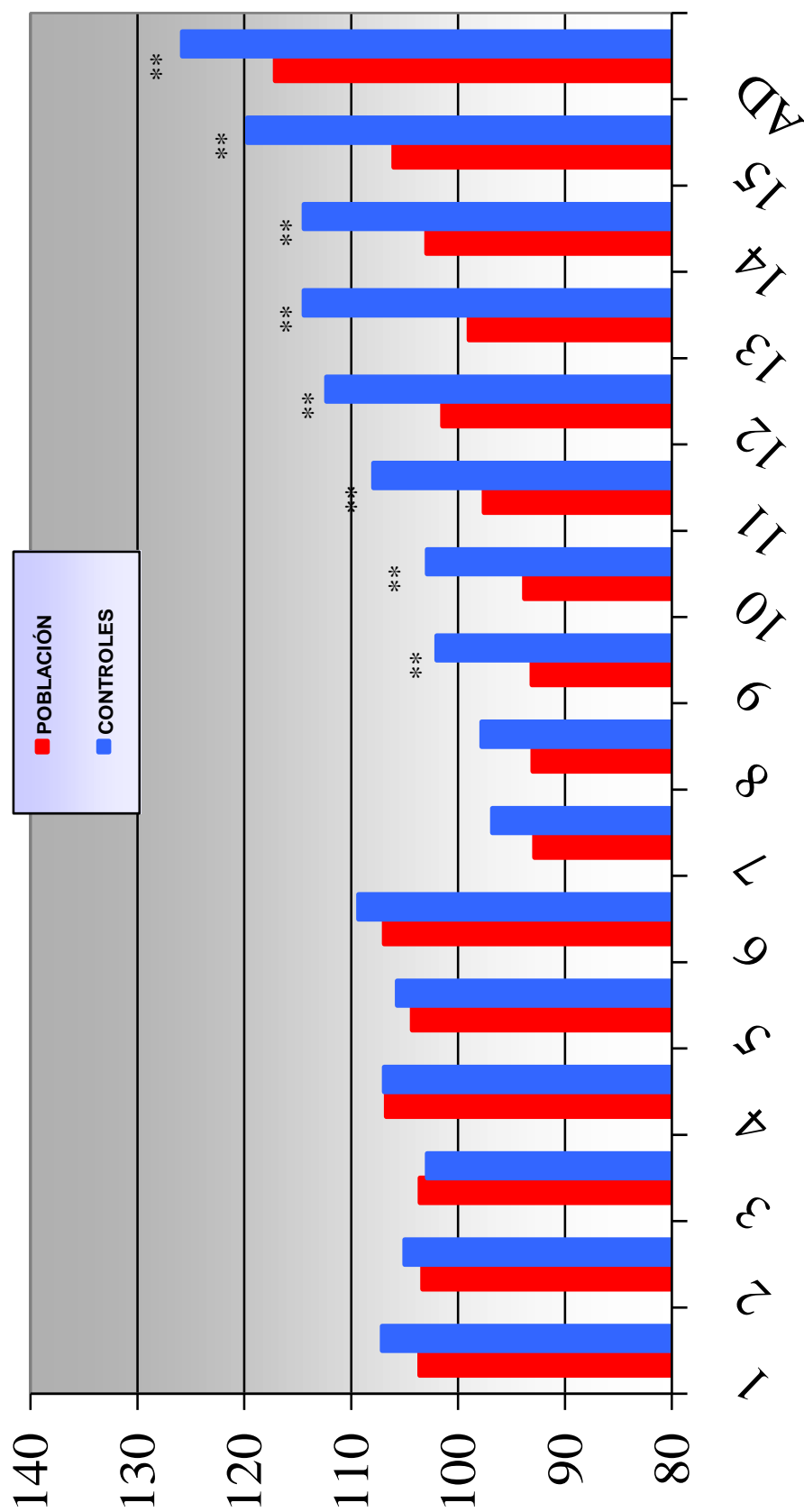


Figura 4.3.6: Evolución del CD/CI de nuestra población hipotiroidea y los controles. (** --> $p < 0.001$)

4.3.3 ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE HIPOTIROIDISMO:

Hemos analizado cada factor de riesgo y se ha representado en Tablas y Figuras.

- Las **Tablas** indican la comparación del CI en SDS en cada escala neurocognitiva (Brunet-Lezine, McCarthy y Wechsler) y una última tabla que compara la puntuación en valor absoluto del CD/CI total a lo largo de los años.
- Las **Figuras** reflejan la evolución y comparación del CD/CI total (SDS y puntuación absoluta) en los grupos de cada variable estudiada.

1) COMPARACIÓN POR SEXO:

En las *Tablas 4.3.7 y 4.3.8* se comparan los valores del CD/CI de **varones y mujeres** en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente. No existen diferencias significativas ni en el CI total ni en las diferentes escalas cognitivas.

	12 MESES		24 MESES	
	VARON (n:32)	MUJER (n:47)	VARON (n:31)	MUJER (n:51)
CONTROL POSTURAL	-0,36 ± 0,92	-0,43 ± 1,05	-0,47 ± 1,25	-0,54 ± 1,56
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,28 ± 1,40	0,34 ± 1,10	0,16 ± 0,94	0,08 ± 0,89
LENGUAJE	-1,02 ± 1,31	-0,57 ± 1,53	-0,23 ± 1,13	-0,26 ± 1,14
SOCIABILIDAD	-0,61 ± 0,93	-0,75 ± 1,01	-0,10 ± 0,73	-0,50 ± 0,97
CD TOTAL	-0,34 ± 1,31	-0,36 ± 1,16	-0,09 ± 0,94	-0,40 ± 0,95

Tabla 4.3.7: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media ± DE). COMPARACIÓN POR SEXOS (NS).

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	VARON (n:28)	MUJER (n:48)	VARON (n:28)	MUJER (n:53)	VARON (n:29)	MUJER (n:48)	VARON (n:25)	MUJER (n:53)
VERBAL	0,06 ± 0,90	0,15 ± 1,03	0,08 ± 1,00	0,33 ± 0,91	-0,14 ± 1,05	0,15 ± 1,19	-0,02 ± 1,12	-0,12 ± 1,34
PERCEPTIVO MANIPULATIVA	-0,32 ± 0,96	-0,13 ± 1,00	-0,55 ± 1,00	-0,39 ± 0,96	-0,25 ± 0,83	-0,17 ± 0,81	-0,20 ± 0,95	-0,33 ± 1,06
NUMÉRICA	-0,07 ± 0,74	-0,02 ± 1,32	-0,13 ± 0,86	-0,19 ± 0,87	-0,16 ± 0,79	-0,17 ± 1,09	-0,15 ± 0,97	-0,10 ± 0,92
MEMORIA	0,20 ± 1,02	0,15 ± 1,32	0,06 ± 0,98	0,42 ± 0,97	0,13 ± 0,92	0,19 ± 0,93	0,06 ± 0,83	-0,04 ± 1,15
MOTRICIDAD	-0,81 ± 0,54	-0,58 ± 0,69	-0,86 ± 0,93	-0,53 ± 1,12	-0,49 ± 1,22	-0,31 ± 0,96	-0,29 ± 0,93	0,01 ± 1,04
GENERAL COGNITIVA	-0,14 ± 0,97	-0,00 ± 1,14	-0,16 ± 0,95	0,06 ± 0,97	-0,24 ± 0,78	-0,04 ± 1,14	-0,25 ± 0,75	-0,16 ± 1,15

Tabla 4.3.8: COCIENTE INTELECTUAL, en SDS, según escala de McCarthy. (media ± DE). COMPARACIÓN POR SEXOS (NS).

En la *Tabla 4.3.9* se compara el CI en la prueba de WISC. Las mujeres obtienen puntuaciones inferiores en líneas generales, siendo estadísticamente significativas ($p < 0.05$) a los 12, 14 y 15 años. Las diferencias aparecen en las escalas manipulativa (excepto a los 14 años) y verbal, así como en CI total. En el test de WAIS de la edad adulta el nivel de significación estadística aumenta ($p < 0.01$).

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	<i>VARÓN (n:25)</i>	-0,34 ± 0,75	-0,28 ± 1,01	-0,14 ± 0,93
	<i>MUJER (n:49)</i>	-0,29 ± 0,94	-0,48 ± 0,97	-0,47 ± 0,88
8 AÑOS	<i>VARÓN (n:25)</i>	-0,16 ± 0,74	-0,54 ± 0,67	-0,33 ± 0,73
	<i>MUJER (n:48)</i>	-0,42 ± 0,92	-0,52 ± 1,22	-0,43 ± 0,80
9 AÑOS	<i>VARÓN (n:24)</i>	-0,37 ± 0,88	-0,50 ± 0,85	-0,40 ± 0,88
	<i>MUJER (n:44)</i>	-0,68 ± 1,02	-0,55 ± 0,85	-0,75 ± 0,86
10 AÑOS	<i>VARÓN (n:24)</i>	-0,42 ± 0,95	-0,78 ± 0,88	-0,69 ± 0,92
	<i>MUJER (n:41)</i>	-0,76 ± 1,02	-0,40 ± 1,07	-0,68 ± 0,98
11 AÑOS	<i>VARÓN (n:20)</i>	-0,56 ± 1,08	-0,69 ± 1,15	-0,72 ± 1,09
	<i>MUJER (n:33)</i>	-0,83 ± 1,11	-0,60 ± 0,84	-0,81 ± 0,99
12 AÑOS	<i>VARÓN (n:16)</i>	-0,37 ± 1,10 *	-0,25 ± 1,08 *	-0,48 ± 1,05 *
	<i>MUJER (n:35)</i>	-0,98 ± 1,10 *	-0,61 ± 1,08 *	-0,94 ± 1,09 *
13 AÑOS	<i>VARÓN (n:17)</i>	-0,44 ± 0,96	-0,67 ± 0,81	-0,62 ± 0,79
	<i>MUJER (n:34)</i>	-1,06 ± 1,25	-0,60 ± 1,04	-0,85 ± 1,13
14 AÑOS	<i>VARÓN (n:14)</i>	-0,44 ± 1,40 *	-0,65 ± 0,78	-0,55 ± 1,01 *
	<i>MUJER (n:30)</i>	-0,94 ± 1,17 *	-0,72 ± 1,07	-0,94 ± 1,16 *
15 AÑOS	<i>VARÓN (n:12)</i>	0,16 ± 0,76 **	-0,25 ± 0,90 *	-0,11 ± 0,75 *
	<i>MUJER (n:27)</i>	-1,03 ± 1,11 **	-0,53 ± 1,11 *	-0,90 ± 1,06 *
ADULTO	<i>VARÓN (n:10)</i>	0,62 ± 0,38 **	0,18 ± 0,78 *	0,45 ± 0,61 **
	<i>MUJER (n:25)</i>	-0,79 ± 0,90 **	-0,50 ± 0,85 *	-0,78 ± 0,85 **

Tabla 4.3.9: COCIENTE INTELECTUAL, en SDS, según escalas de WECHSLER (WISC-WAIS). (media ± DE). COMPARACIÓN SEXOS. (*--> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.01$)

En la *Tabla 4.3.10* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. Existen diferencias significativas a partir de los 12 años, siendo las mujeres las que presentan valores inferiores. La mayor diferencia aparece a los 15 años con 11.27 puntos. En la edad adulta, el CI de las mujeres es 10.78 puntos menor que los varones, también estadísticamente significativo.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>VARONES</i>	<i>N</i>	<i>MUJERES</i>	<i>P</i>
1	32	103,90 ± 11,90	47	103,37 ± 10,36	NS
2	31	102,81 ± 8,02	51	103,65 ± 9,77	NS
3	28	102,69 ± 10,72	48	102,74 ± 14,65	NS
4	28	104,71 ± 12,45	53	107,79 ± 12,79	NS
5	29	102,93 ± 9,40	48	105,13 ± 13,51	NS
6	25	106,24 ± 9,23	53	107,21 ± 14,08	NS
7	25	95,96 ± 10,23	49	91,24 ± 8,86	NS
8	25	95,12 ± 8,11	48	91,90 ± 8,68	NS
9	24	95,03 ± 12,01	44	92,11 ± 9,73	NS
10	24	95,88 ± 11,79	41	92,56 ± 11,88	NS
11	20	99,90 ± 13,49	40	96,15 ± 13,05	NS
12	16	106,13 ± 14,61	35	99,34 ± 14,55	*
13	17	102,35 ± 10,52	34	97,29 ± 14,67	*
14	14	107,64 ± 14,18	30	100,73 ± 15,62	*
15	12	113,83 ± 10,88	27	102,56 ± 15,43	**
ADULTO	10	125,10 ± 7,10	25	114,32 ± 10,12	**

Tabla 4.3.10: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO entre AMBOS SEXOS. (* --> $p < 0.05$) (** --> $p < 0.01$)

En la Figuras 4.3.7 y 4.3.8 se observa la evolución del CD/CI en varones y mujeres, en SDS y valor absoluto respectivamente. Tal y como se ha comentado anteriormente las mujeres obtienen peores puntuaciones, siendo estadísticamente significativas a partir de los 12 años y en la edad adulta. A su vez es destacable la evolución del CI, con un empeoramiento progresivo desde los 7-8 años en ambos sexos, que se mantiene hasta la vida adulta en mujeres, pero en varones se recupera a partir de los 13 años alcanzando incluso la normalidad. En cualquier caso, los valores se mantienen inferiores a los controles hasta la edad adulta.

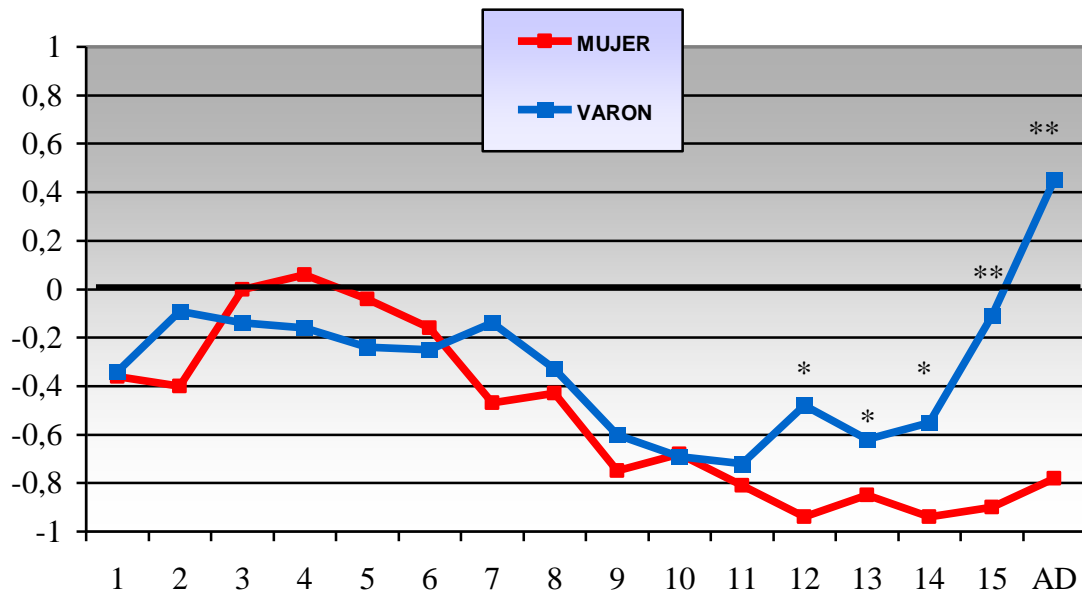


Figura 4.3.7: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS en AMBOS SEXOS

(* --> $p < 0.05$)

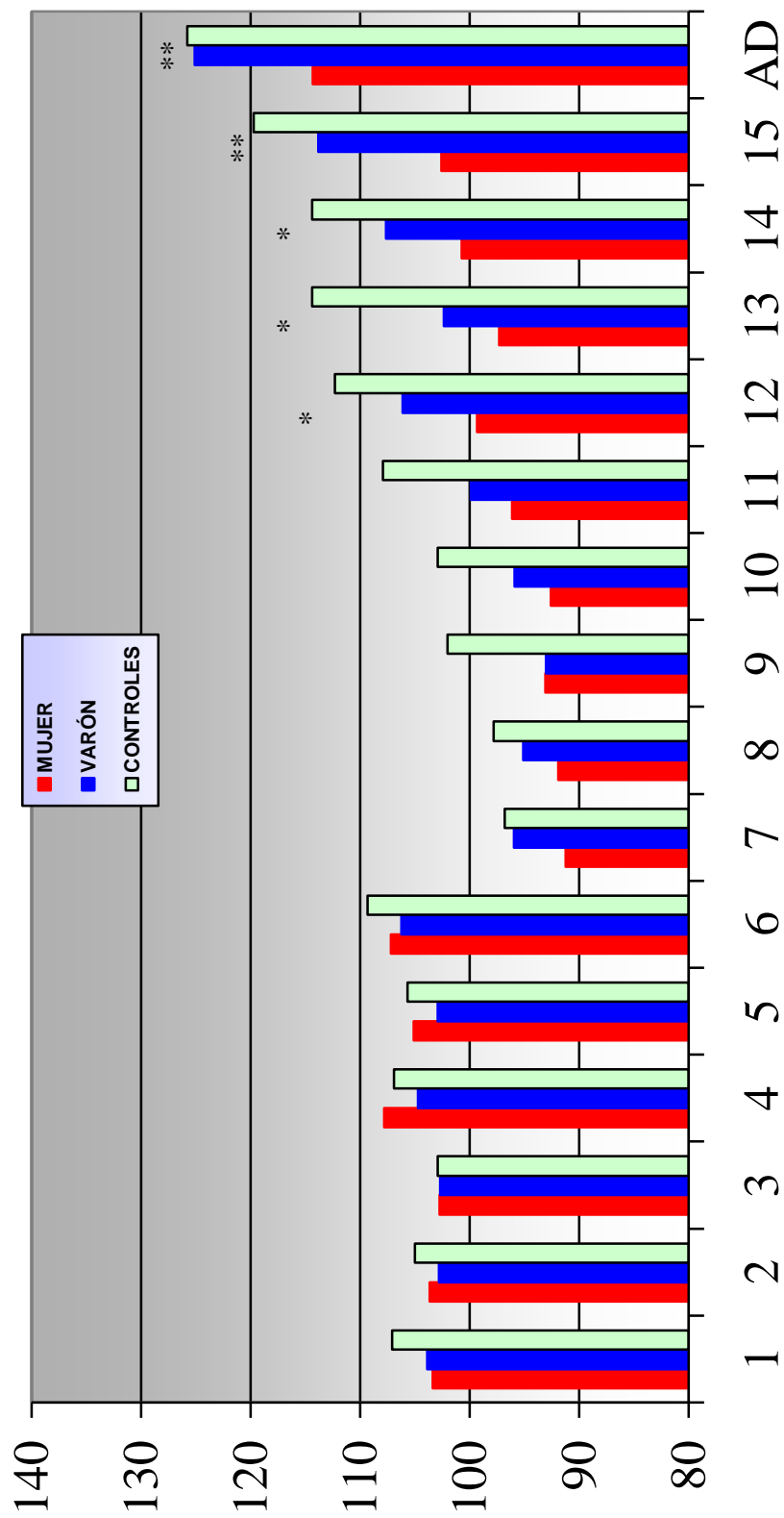


Figura 4.3.8: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO en AMBOS SEXOS. (* --> $p < 0.05$, **--> $p < 0.01$).

2) COMPARACIÓN POR ETIOLOGÍAS:

En las *Tablas 4.3.11* y *4.3.12* se comparan los valores del CD/CI de *Agencias* y *el resto de las etiologías* del HCP en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente.

- No existen diferencias significativas ni en el CI total ni en las diferentes escalas cognitivas en la prueba de Brunet-Lezine.
- En la prueba de McCarthy aparecen diferencias significativas en la escala numérica a los 4 años y en la escala verbal a los 6 años, resultando las agencias puntuaciones menores. La escala general nos muestra puntuaciones inferiores en las agencias respecto al resto de etiologías, con diferencias significativas a los 4 (-0.27 vs 0.08 SDS) y 6 años (-0.55 vs -0.01 SDS).

	12 MESES		24 MESES	
	AGENCIAS (n:16)	RESTO (n:63)	AGENCIAS (n:19)	RESTO (n:63)
CONTROL POSTURAL	-0,56 ± 1,01	-0,72 ± 1,04	-0,10 ± 1,08	-0,64 ± 1,52
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,90 ± 1,13	0,19 ± 1,22	0,45 ± 0,83	0,01 ± 0,90
LENGUAJE	-0,14 ± 1,44	-0,90 ± 1,43	-0,13 ± 1,02	-0,29 ± 1,17
SOCIABILIDAD	-0,28 ± 0,89	-0,78 ± 0,97	-0,30 ± 0,84	-0,28 ± 0,90
CD TOTAL	0,14 ± 1,15	-0,31 ± 1,19	0,06 ± 0,72	-0,26 ± 1,13

Tabla 4.3.11: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media ± DE). COMPARACIÓN POR ETIOLOGÍAS (NS).

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	AGNESIAS (n:21)	RESTO (n:55)	AGNESIAS (n:23)	RESTO (n:58)	AGNESIAS (n:24)	RESTO (n:53)	AGNESIAS (n:26)	RESTO (n:52)
VERBAL	-0,04 ± 1,10	0,18 ± 0,93	0,01 ± 0,93	0,33 ± 0,94	0,03 ± 1,24	0,05 ± 1,11	-0,54 ± 1,28 *	0,12 ± 1,21 *
PERCEPTIVO MANIPULATIVA	0,13 ± 1,01	-0,33 ± 0,95	-0,54 ± 0,98	-0,41 ± 0,97	-0,29 ± 0,89	-0,15 ± 0,78	-0,16 ± 0,95	-0,35 ± 1,06
NUMÉRICA	0,10 ± 1,33	-0,09 ± 1,08	-0,45 ± 0,92 *	-0,06 ± 0,82 *	-0,35 ± 0,95	-0,08 ± 1,00	-0,24 ± 1,06	-0,06 ± 0,87
MEMORIA	0,16 ± 1,60	0,18 ± 1,06	0,07 ± 0,82	0,38 ± 1,03	0,03 ± 0,98	0,23 ± 0,89	-0,17 ± 1,18	0,07 ± 0,99
MOTRICIDAD	-0,37 ± 0,71	-0,57 ± 0,59	-0,53 ± 0,81	-0,69 ± 1,16	-0,25 ± 0,90	-0,43 ± 1,13	-0,33 ± 0,98	0,03 ± 1,01
GENERAL COGNITIVA	0,04 ± 1,16	-0,09 ± 1,05	-0,27 ± 0,87 *	0,08 ± 0,98 *	-0,21 ± 1,13	-0,07 ± 0,97	-0,55 ± 1,20 *	-0,01 ± 0,90 *

Tabla 4.3.12: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de MCCARTHY. (media ± DE).
COMPARACIÓN POR ETIOLOGIAS (* --> p < 0.05)

En la *Tabla 4.3.13* se compara el CI en la prueba de WISC. Las agencias obtienen puntuaciones inferiores, siendo estadísticamente significativas ($p < 0.05$) a los 10, 14 y 15 años. Las diferencias aparecen en las escalas manipulativa y en CI total. En el test de WAIS de la edad adulta se mantienen estas diferencias (-0.68 vs -0.10 SDS).

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:25)</i>	-0,42 ± 0,78	-0,54 ± 1,25 *	-0,58 ± 0,94 *
	<i>RESTO (n:49)</i>	-0,24 ± 0,93	-0,16 ± 0,86 *	-0,25 ± 0,87 *
8 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:25)</i>	-0,43 ± 0,93	-0,54 ± 0,67	-0,46 ± 0,85
	<i>RESTO (n:48)</i>	-0,27 ± 0,91	-0,52 ± 1,22	-0,36 ± 0,74
9 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:22)</i>	-0,48 ± 0,88	-0,75 ± 1,04	-0,78 ± 1,03
	<i>RESTO (n:46)</i>	-0,20 ± 1,02	-0,47 ± 0,73	-0,65 ± 0,82
10 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:23)</i>	-0,74 ± 0,95	-0,79 ± 1,17 *	-0,90 ± 1,07 *
	<i>RESTO (n:42)</i>	-0,57 ± 1,13	-0,40 ± 0,90 *	-0,57 ± 0,87 *
11 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:21)</i>	-0,77 ± 0,20	-0,79 ± 1,13	-0,88 ± 1,14
	<i>RESTO (n:32)</i>	-0,70 ± 1,04	-0,53 ± 0,83	-0,71 ± 0,94
12 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:20)</i>	-0,85 ± 1,18	-0,72 ± 1,25	-0,92 ± 1,21
	<i>RESTO (n:31)</i>	-0,64 ± 1,10	-0,35 ± 1,09	-0,62 ± 1,01
13 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:20)</i>	-0,93 ± 1,34	-0,82 ± 0,96	-0,94 ± 1,09
	<i>RESTO (n:31)</i>	-0,70 ± 1,11	-0,50 ± 0,95	-0,67 ± 0,98
14 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:18)</i>	-0,83 ± 1,39	-1,01 ± 1,06 *	-1,02 ± 1,28 *
	<i>RESTO (n:26)</i>	-0,64 ± 1,17	-0,48 ± 0,87 *	-0,57 ± 0,99 *
15 AÑOS	<i>AGENCIAS (n:16)</i>	-0,65 ± 1,25	-0,73 ± 1,10 *	-0,78 ± 1,07 *
	<i>RESTO (n:21)</i>	-0,67 ± 1,09	-0,20 ± 0,96 *	-0,35 ± 1,02 *
ADULTO	<i>AGENCIAS (n:16)</i>	-0,48 ± 0,83	-0,44 ± 0,94	-0,68 ± 0,89 *
	<i>RESTO (n:19)</i>	-0,31 ± 1,17	-0,20 ± 0,84	-0,10 ± 1,03 *

Tabla 4.3.13: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de WECHSLER (WISC-WAIS). (media ± DE). COMPARACIÓN POR ETIOLOGÍAS.

(* --> $p < 0.05$)

En la *Tabla 4.3.14* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. Existen diferencias significativas a los 4, 6, 7, 14 y 15 años, siendo las agencias las que presentan valores inferiores. La mayor diferencia aparece a los 15 años con 6.45 puntos. En la edad adulta, el CI de las agencias es 5.34 puntos menor que el resto, también estadísticamente significativo.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>AGENCIAS</i>	<i>N</i>	<i>RESTO</i>	<i>p</i>
1	16	108,85 ± 10,81	63	102,48 ± 10,74	NS
2	13	106,58 ± 8,02	61	103,65 ± 9,77	NS
3	21	103,26 ± 15,49	55	102,35 ± 9,86	NS
4	23	103,57 ± 11,36	58	107,98 ± 13,05	*
5	24	103,21 ± 13,45	53	104,79 ± 11,55	NS
6	26	102,92 ± 14,27	52	108,88 ± 11,44	*
7	25	90,48 ± 9,95	49	94,04 ± 9,20	*
8	25	91,96 ± 9,60	48	93,54 ± 8,05	NS
9	22	93,23 ± 11,34	46	93,02 ± 16,68	NS
10	23	90,87 ± 13,47	42	95,38 ± 10,72	NS
11	21	94,76 ± 15,20	32	98,75 ± 11,84	NS
12	20	97,85 ± 16,33	31	102,52 ± 13,84	NS
13	31	97,00 ± 14,73	20	101,26 ± 12,79	NS
14	18	99,06 ± 17,55	26	104,92 ± 13,65	*
15	18	103,17 ± 15,57	21	109,62 ± 14,69	*
ADULTO	16	115,13 ± 9,43	19	120,47 ± 9,12	*

Tabla 4.3.14: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO entre AGENESIAS Y RESTO DE ETIOLOGÍAS. (* --> $p < 0.05$)

En la Figuras 4.3.9 y 4.3.10 se observa la evolución del CD/CI en las agencias y el resto de etiologías, en SDS y valor absoluto respectivamente. Las agencias presentan puntuaciones inferiores a partir de los 4 años, con diferencias significativas a los 4, 6, 7, 14, 15 años y edad adulta. Si se compara con los controles, ambos grupos de nuestra muestra se encuentran por debajo de esos valores a partir de los 6-7 años de vida.

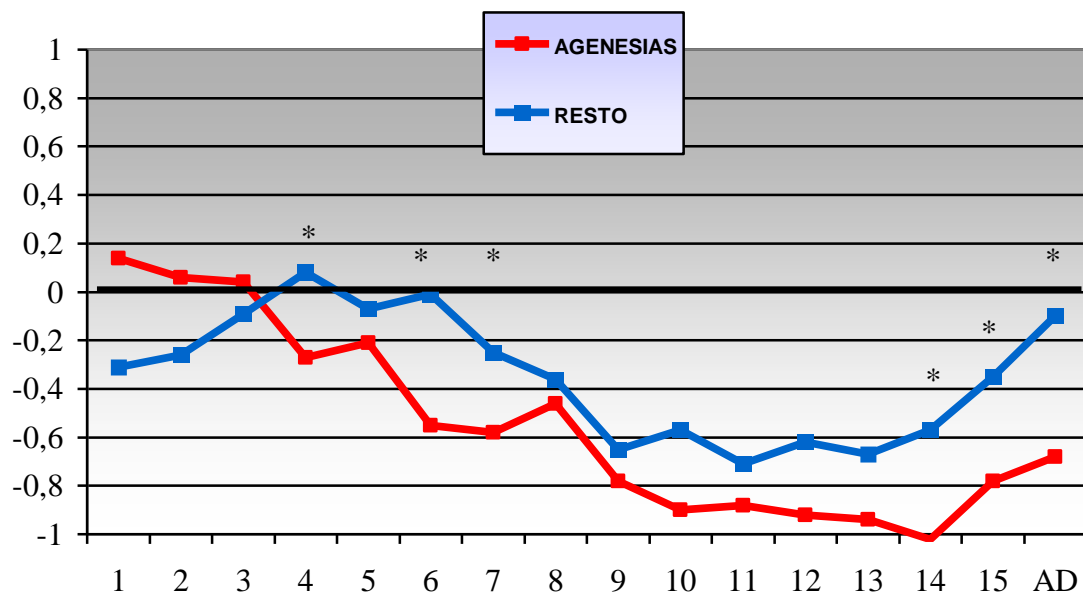


Figura 4.3.9: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS en AGENESIAS Y RESTO DE ETIOLOGÍAS (* --> $p < 0.05$)

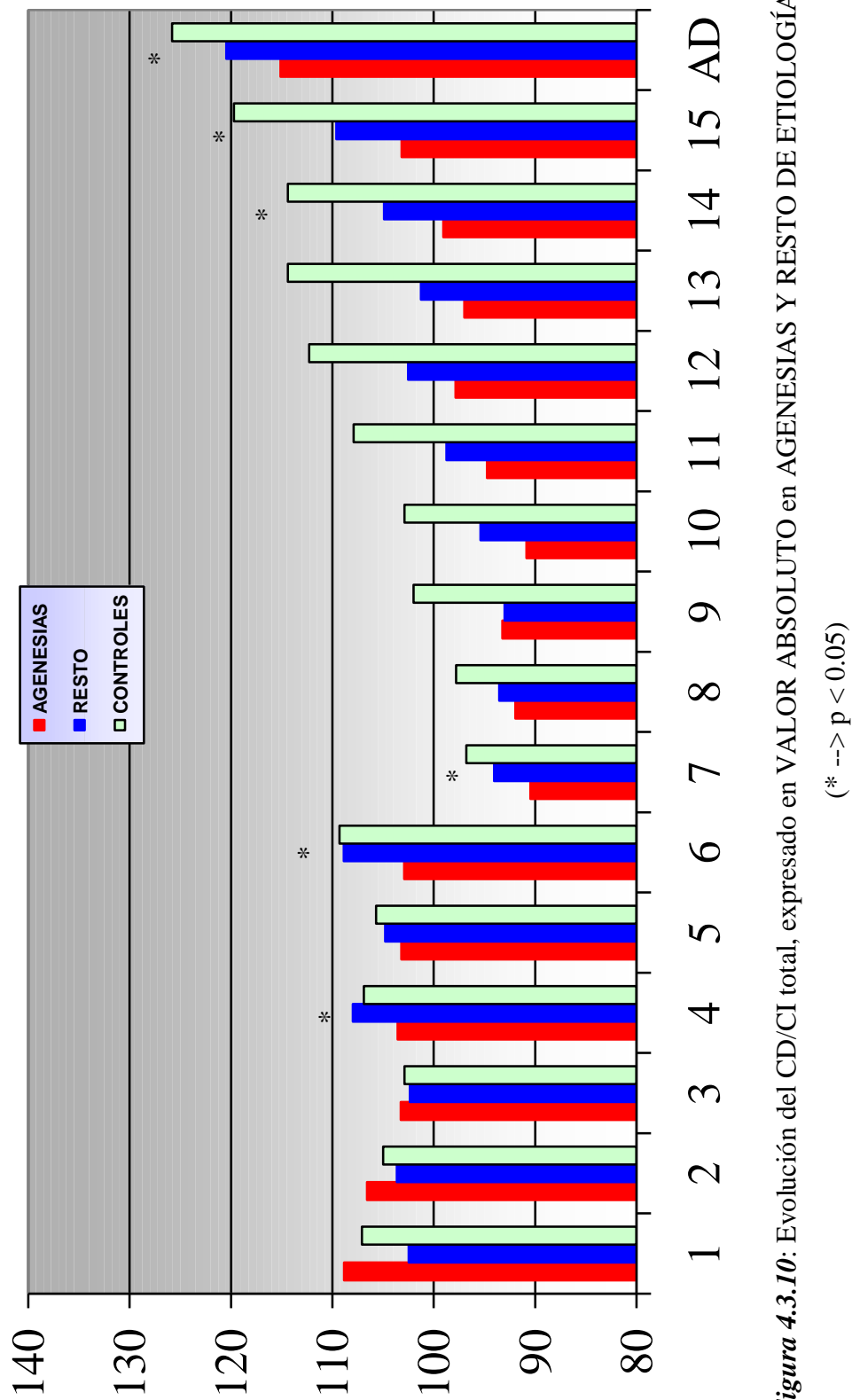


Figura 4.3.10: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO en AGENESIAS Y RESTO DE ETIOLOGÍAS.

3) COMPARACIÓN POR ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN:

a) COMPARACIÓN ENTRE TSH SÉRICA (> 100 Vs < 100 μ UI/mL):

En las *Tablas 4.3.15 y 4.3.16* se comparan los el CD/CI en función de los **valores de TSH sérica al diagnóstico** en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente. No existen diferencias significativas ni en el CI total ni en las diferentes escalas cognitivas en ninguna de las pruebas.

	12 MESES		24 MESES	
	< 100 (n:42)	> 100 (n:37)	< 100 (n:45)	> 100 (n:37)
CONTROL POSTURAL	-0,67 \pm 1,05	-0,71 \pm 1,01	-0,64 \pm 1,54	-0,36 \pm 1,32
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,20 \pm 1,28	0,45 \pm 1,15	0,03 \pm 0,94	0,20 \pm 0,86
LENGUAJE	-1,14 \pm 1,38	-0,29 \pm 0,89	-0,14 \pm 1,17	-0,39 \pm 1,09
SOCIABILIDAD	-0,83 \pm 0,94	-0,53 \pm 1,00	-0,34 \pm 0,84	-0,24 \pm 0,90
CD TOTAL	-0,51 \pm 1,18	-0,18 \pm 1,25	-0,19 \pm 0,83	-0,18 \pm 0,94

Tabla 4.3.15: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media \pm DE). COMPARACIÓN POR TSH SÉRICA (NS).

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	< 100 (n:36)	> 100 (n:40)	< 100 (n:38)	> 100 (n:43)	< 100 (n:38)	> 100 (n:39)	< 100 (n:38)	> 100 (n:40)
VERBAL	0,27 ± 1,10	0,18 ± 0,93	0,30 ± 0,96	0,19 ± 0,94	-0,03 ± 1,18	0,12 ± 1,12	0,13 ± 1,25	-0,31 ± 1,26
PERCEPTIVO MANIPULATIVA	-0,24 ± 1,01	-0,17 ± 0,97	0,30 ± 0,96	0,19 ± 0,94	-0,22 ± 0,66	-0,18 ± 0,95	-0,43 ± 1,03	-0,16 ± 1,01
NUMÉRICA	-0,03 ± 1,12	-0,04 ± 1,18	-0,07 ± 0,83	-0,26 ± 0,88	-0,20 ± 1,05	-0,13 ± 0,92	-0,19 ± 0,90	-0,05 ± 0,97
MEMORIA	0,17 ± 1,00	0,17 ± 1,40	0,24 ± 0,99	0,34 ± 0,99	0,09 ± 0,97	0,24 ± 0,86	0,02 ± 0,94	-0,04 ± 1,17
MOTRICIDAD	-0,71 ± 0,59	-0,62 ± 0,70	-0,54 ± 1,10	-0,74 ± 1,04	-0,43 ± 0,98	-0,32 ± 1,15	0,05 ± 1,02	-0,21 ± 0,99
GENERAL COGNITIVA	-0,00 ± 1,07	-0,10 ± 1,10	-0,05 ± 0,91	0,02 ± 1,01	-0,18 ± 0,99	-0,06 ± 1,05	-0,05 ± 0,96	-0,32 ± 1,10

Tabla 4.3.16: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de McCarthy. (media ± DE).
COMPARACIÓN POR TSH SÉRICA (NS).

En la *Tabla 4.3.17* se compara el CI en la prueba de WISC. No existen diferencias significativas entre los grupos, aunque a partir de los 13 años los que presentan TSH > 100 obtienen puntuaciones menores. En el test de WAIS de la edad adulta se mantiene esta tendencia sin significación estadística (-0.50 vs -0.28 SDS).

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	< 100 (n:37)	-0,37 ± 0,89	-0,25 ± 0,86	-0,39 ± 0,85
	> 100 (n:37)	-0,24 ± 0,87	-0,32 ± 1,16	-0,34 ± 0,97
8 AÑOS	< 100 (n:37)	-0,27 ± 0,92	-0,44 ± 0,68	-0,39 ± 0,78
	> 100 (n:36)	-0,39 ± 0,92	-0,62 ± 1,35	-0,40 ± 0,77
9 AÑOS	< 100 (n:34)	-0,28 ± 0,89	-0,52 ± 0,79	-0,77 ± 0,83
	> 100 (n:34)	-0,38 ± 1,01	-0,60 ± 0,91	-0,62 ± 0,95
10 AÑOS	< 100 (n:30)	-0,69 ± 0,93	-0,63 ± 0,92	-0,75 ± 0,90
	> 100 (n:35)	-0,59 ± 1,07	-0,46 ± 1,09	-0,63 ± 1,00
11 AÑOS	< 100 (n:22)	-0,87 ± 1,04	-0,71 ± 0,80	-0,93 ± 0,93
	> 100 (n:31)	-0,62 ± 1,13	-0,57 ± 1,07	-0,67 ± 1,08
12 AÑOS	< 100 (n:20)	-1,00 ± 0,97	-0,41 ± 1,01	-0,93 ± 0,94
	> 100 (n:31)	-0,65 ± 1,21	-0,55 ± 1,14	-0,71 ± 1,14
13 AÑOS	< 100 (n:18)	-0,85 ± 1,02	-0,46 ± 0,72	-0,62 ± 0,86
	> 100 (n:33)	-0,85 ± 1,29	-0,72 ± 1,07	-0,95 ± 1,11
14 AÑOS	< 100 (n:14)	-0,85 ± 1,24	-0,25 ± 0,83	-0,63 ± 1,08
	> 100 (n:30)	-0,75 ± 1,28	-0,91 ± 0,98	-0,90 ± 1,14
15 AÑOS	< 100 (n:11)	-0,55 ± 0,99	-0,07 ± 0,89	-0,40 ± 0,90
	> 100 (n:28)	-0,70 ± 1,22	-0,59 ± 1,09	-0,76 ± 1,08
ADULTO	< 100 (n:12)	-0,10 ± 0,94	-0,37 ± 0,75	-0,28 ± 0,79
	> 100 (n:23)	-0,53 ± 1,04	-0,27 ± 0,96	-0,50 ± 1,05

Tabla 4.3.17: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de WECHSLER (WISC-WAIS). (media ± DE). COMPARACIÓN POR TSH SÉRICA (NS)

En la *Tabla 4.3.18* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. No aparecen diferencias significativas. En la edad adulta, el CI del grupo con TSH > 100 es 2.18 puntos menor que el resto.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 100</i>	<i>N</i>	<i>> 100</i>	<i>P</i>
1	42	102,63 ± 10,80	37	104,79 ± 11,19	NS
2	45	102,64 ± 9,79	37	104,16 ± 8,25	NS
3	36	102,89 ± 13,51	40	104,85 ± 12,86	NS
4	38	106,24 ± 12,04	43	107,16 ± 13,36	NS
5	38	103,61 ± 11,81	39	104,97 ± 12,51	NS
6	38	108,37 ± 12,24	40	105,50 ± 13,08	NS
7	37	92,76 ± 9,07	37	92,90 ± 10,12	NS
8	37	93,43 ± 8,54	36	92,56 ± 8,70	NS
9	34	93,23 ± 11,39	34	94,94 ± 10,51	NS
10	30	93,43 ± 11,29	35	94,09 ± 12,50	NS
11	20	96,23 ± 11,62	31	98,52 ± 14,36	NS
12	22	99,65 ± 12,95	31	102,65 ± 15,92	NS
13	18	100,89 ± 10,55	33	97,94 ± 14,97	NS
14	14	105,64 ± 14,85	30	101,67 ± 15,68	NS
15	11	109,64 ± 13,07	28	104,61 ± 15,69	NS
ADULTO	12	118,83 ± 7,95	23	116,65 ± 11,70	NS

Tabla 4.3.18: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la TSH SÉRICA.

En la Figuras 4.3.11 y 4.3.12 observamos la evolución del CD/CI en los grupos en función del valor de TSH sérica al diagnóstico, en SDS y valor absoluto respectivamente. No existen diferencias entre los grupos. Si se compara con los controles, ambos grupos de nuestra muestra se encuentran por debajo de esos valores a partir de los 6 años de vida.

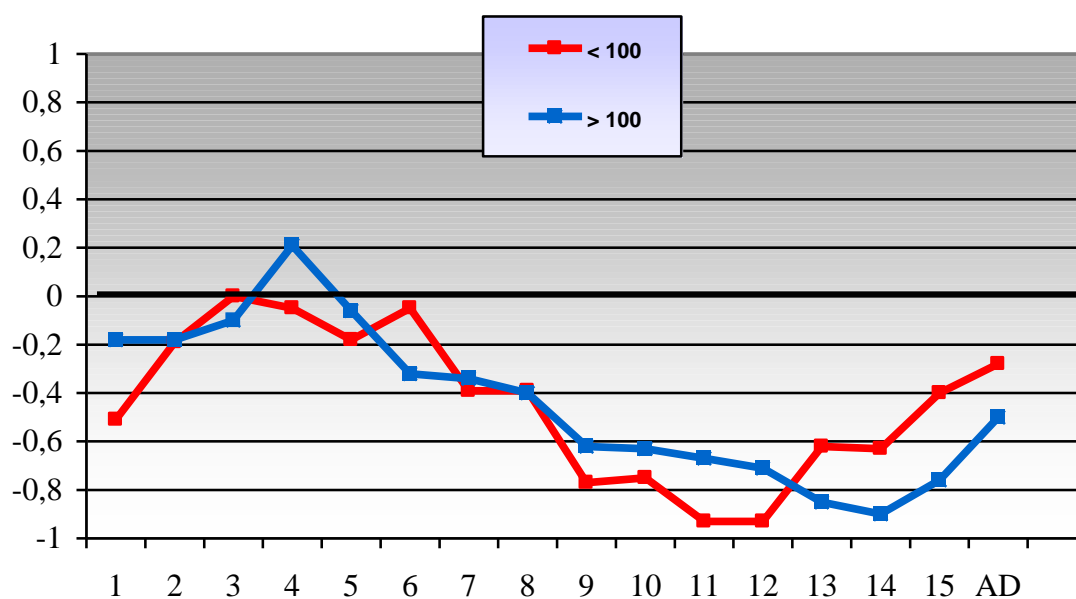


Figura 4.3.11: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función de la TSH SÉRICA (NS).

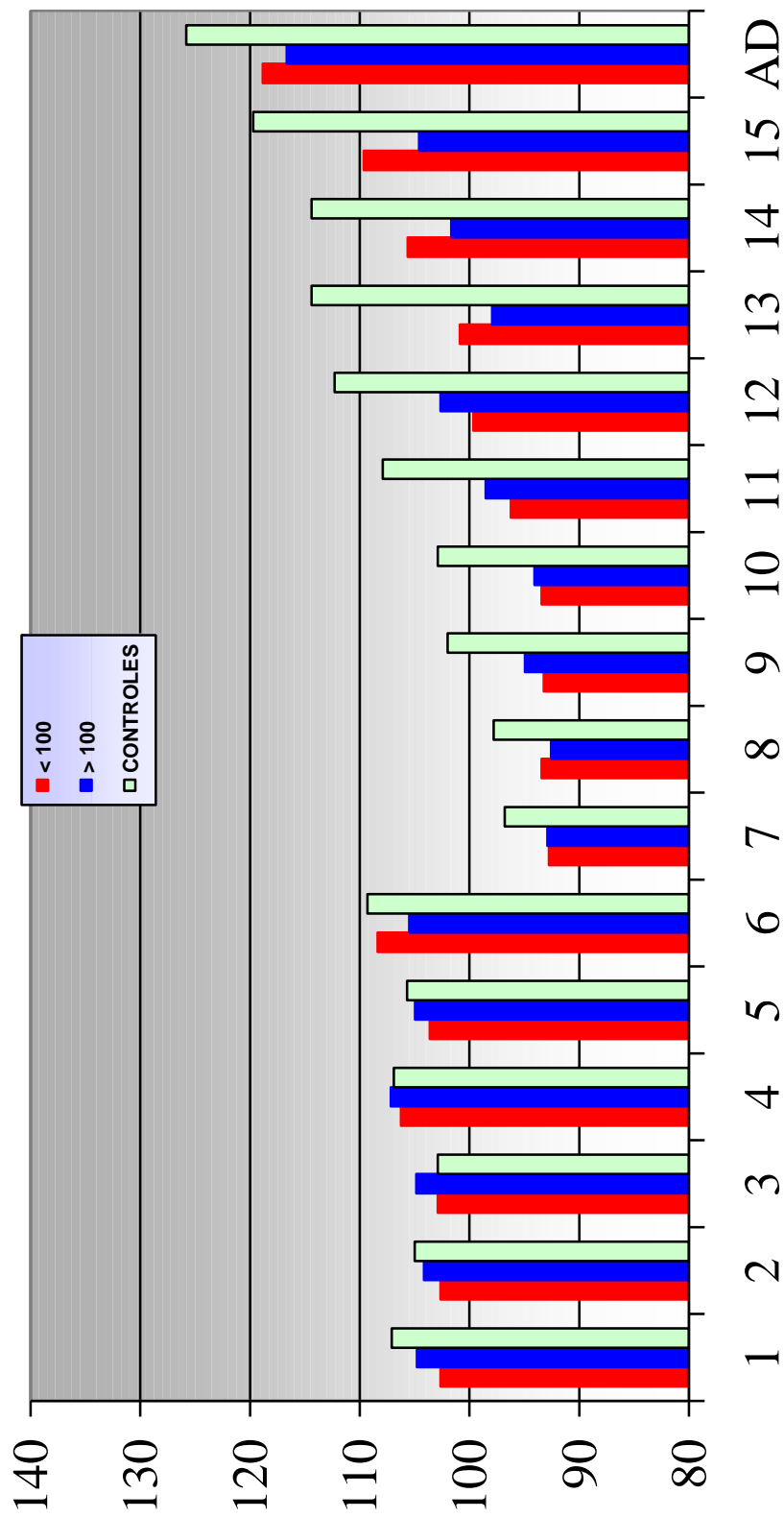


Figura 4.3.12: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la TSH SÉRICA (NS).

b) COMPARACIÓN ENTRE T4L SÉRICA (> 0.35 Vs < 0.35 ng/dL):

En las Tablas 4.3.19 y 4.3.20 se comparan el CD/CI en función de *los valores de T4L sérica al diagnóstico* en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente.

- En el test de Brunet Lezine aparecen diferencias significativas a los 12 meses en las áreas de control postural y sociabilidad. El grupo de T4L > 0.35 presenta puntuaciones superiores.
- En la prueba de McCarthy aparecen diferencias significativas en la escala numérica a los 4 años y en la escala verbal a los 6 años, resultando el grupo de T4L < 0.35 puntuaciones menores. De igual forma, la escala general presenta diferencias significativas a los 6 años (-0.56 vs -0.05).

	12 MESES		24 MESES	
	< 0.35 (n:32)	> 0.35 (n:47)	< 0.35 (n:37)	> 0.35 (n:46)
CONTROL POSTURAL	-0,34 ± 0,95 *	-0,92 ± 1,03 *	-0,25 ± 1,34	-0,72 ± 1,50
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,62 ± 1,28	0,12 ± 1,13	0,08 ± 0,80	-0,09 ± 0,93
LENGUAJE	-0,41 ± 1,51	-0,99 ± 1,38	-0,24 ± 1,04	-0,26 ± 1,21
SOCIABILIDAD	-0,38 ± 0,97 *	-0,90 ± 0,92 *	-0,23 ± 0,88	-0,26 ± 0,89
CD TOTAL	-0,11 ± 1,33	-0,59 ± 1,08	0,05 ± 0,93	-0,38 ± 1,11

Tabla 4.3.19: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media ± DE). COMPARACIÓN POR T4L SÉRICA.

(* --> p < 0.05)

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	< 0.35 (n:35)	> 0.35 (n:41)	< 0.35 (n:35)	> 0.35 (n:46)	< 0.35 (n:34)	> 0.35 (n:43)	< 0.35 (n:36)	> 0.35 (n:42)
VERBAL	-0,04 ± 1,06	0,27 ± 0,88	0,15 ± 0,90	0,31 ± 0,98	-0,03 ± 0,98	0,10 ± 1,27	-0,40 ± 1,18 *	0,16 ± 1,30 *
PERCEPTIVO MANIPULATIVA	-0,12 ± 1,01	-0,27 ± 0,97	0,30 ± 0,96	0,19 ± 0,94	-0,41 ± 0,88	-0,03 ± 0,72	-0,33 ± 0,96	-0,43 ± 1,06
NUMÉRICA	-0,06 ± 1,08	-0,01 ± 1,20	-0,64 ± 1,06 *	-0,30 ± 0,88 *	-0,18 ± 0,87	-0,15 ± 1,08	-0,36 ± 0,99	-0,00 ± 0,87
MEMORIA	0,16 ± 1,37	0,18 ± 1,08	0,22 ± 0,89	0,35 ± 1,06	0,07 ± 0,85	0,24 ± 0,97	-0,16 ± 0,99	0,12 ± 0,87
MOTRICIDAD	-0,71 ± 0,59	-0,62 ± 0,70	-0,60 ± 1,03	-0,68 ± 1,10	-0,44 ± 1,14	-0,32 ± 1,01	-0,28 ± 0,96	-0,00 ± 1,05
GENERAL COGNITIVA	-0,58 ± 0,67	-0,73 ± 0,62	-0,12 ± 0,93	0,06 ± 0,98	-0,23 ± 0,93	-0,03 ± 1,09	-0,56 ± 1,13 *	-0,05 ± 0,93 *

Tabla 4.3.20: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de McCarthy. (media ± DE).

COMPARACIÓN POR T4L SÉRICA.. (* --> p < 0.05)

En la *Tabla 4.3.21* se compara el CI en la prueba de WISC. Los valores de la escala manipulativa y del CI total resultan inferiores en el grupo de T4L < 0.35 en todas las edades, con diferencias significativas a los 13, 14 y 15 años. En el test de WAIS de la edad adulta se mantienen las diferencias (-0.54 vs 0.14 en escala manipulativa y -0.64 vs -0.00 en CI total). La escala verbal no presenta diferencias.

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	< 0.35 (n:34)	-0,41 ± 0,79	-0,47 ± 0,95	-0,53 ± 0,84
	> 0.35 (n:40)	-0,21 ± 0,95	-0,14 ± 1,05	-0,22 ± 0,95
8 AÑOS	< 0.35 (n:33)	-0,48 ± 0,93	-0,73 ± 1,30	-0,50 ± 0,73
	> 0.35 (n:40)	-0,20 ± 0,89	-0,36 ± 0,79	-0,31 ± 0,80
9 AÑOS	< 0.35 (n:30)	-0,32 ± 1,07	-0,71 ± 0,83	-0,65 ± 1,00
	> 0.35 (n:38)	-0,11 ± 1,01	-0,45 ± 0,85	-0,73 ± 0,80
10 AÑOS	< 0.35 (n:32)	-0,62 ± 1,10	-0,60 ± 0,92	-0,74 ± 0,93
	> 0.35 (n:33)	-0,65 ± 0,92	-0,47 ± 1,11	-0,63 ± 0,98
11 AÑOS	< 0.35 (n:28)	-0,67 ± 1,18	-0,78 ± 0,74	-0,82 ± 0,91
	> 0.35 (n:25)	-0,78 ± 1,01	-0,46 ± 1,15	-0,73 ± 1,14
12 AÑOS	< 0.35 (n:26)	-0,68 ± 1,07	-0,78 ± 0,84	-0,84 ± 0,90
	> 0.35 (n:25)	-0,90 ± 1,19	-0,19 ± 1,24	-0,75 ± 1,27
13 AÑOS	< 0.35 (n:29)	-0,76 ± 1,02	-0,86 ± 0,94 *	-0,86 ± 0,99
	> 0.35 (n:22)	-0,97 ± 1,21	-0,32 ± 0,92 *	-0,65 ± 1,08
14 AÑOS	< 0.35 (n:25)	-0,65 ± 1,21	-0,98 ± 0,89 *	-0,92 ± 1,04 *
	> 0.35 (n:19)	-0,95 ± 1,32	-0,32 ± 0,98 *	-0,57 ± 1,23 *
15 AÑOS	< 0.35 (n:22)	-0,66 ± 1,13	-0,82 ± 0,98 *	-0,88 ± 0,98 *
	> 0.35 (n:17)	-0,65 ± 1,21	0,04 ± 0,95 *	-0,37 ± 1,06 *
ADULTO	< 0.35 (n:23)	-0,50 ± 1,02	-0,54 ± 0,87 *	-0,64 ± 0,95 *
	> 0.35 (n:12)	-0,16 ± 1,00	0,14 ± 0,75 *	-0,00 ± 0,87 *

Tabla 4.3.21: COCIENTE INTELECTUAL, en SDS, según las escalas de WECHSLER (WISC-WAIS). (media ± DE). COMPARACIÓN POR T4L SÉRICA (* --> p < 0.05)

En la *Tabla 4.3.22* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. Existen diferencias significativas a los 14 y 15 años, siendo el grupo de menor T4L los que presentan valores inferiores. La mayor diferencia aparece a los 15 años con 7.47 puntos. En la edad adulta, el CI de este mismo grupo es 6.5 puntos menor que el resto, también estadísticamente significativo.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 0.35</i>	<i>N</i>	<i>> 0.35</i>	<i>p</i>
1	32	104,86 ± 10,15	47	101,49 ± 9,19	NS
2	37	105,44 ± 8,31	46	101,67 ± 9,44	NS
3	35	104,21 ± 11,89	41	102,85 ± 13,54	NS
4	35	105,37 ± 12,30	46	107,76 ± 13,01	NS
5	34	102,91 ± 10,99	43	105,40 ± 12,95	NS
6	36	103,11 ± 13,46	42	108,43 ± 11,91	*
7	34	91,00 ± 8,67	40	94,40 ± 10,07	NS
8	33	91,67 ± 8,23	40	94,10 ± 8,80	NS
9	30	94,57 ± 10,90	38	94,94 ± 10,75	NS
10	32	92,97 ± 11,64	33	94,58 ± 12,21	NS
11	28	96,71 ± 12,30	25	98,52 ± 14,37	NS
12	26	100,81 ± 12,21	25	102,16 ± 15,26	NS
13	29	98,00 ± 13,52	22	100,27 ± 13,77	NS
14	25	100,56 ± 14,42	19	105,74 ± 16,75	*
15	22	102,77 ± 14,19	17	110,24 ± 15,38	*
ADULTO	23	115,17 ± 10,13	12	121,67 ± 10,24	*

Tabla 4.3.22: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la T4L SÉRICA. (* --> $p < 0.05$)

En la Figuras 4.3.13 y 4.3.14 se observa la evolución del CD/CI en los grupos en función del valor de T4L sérica al diagnóstico. Se refleja muy bien que el grupo con T4L al diagnóstico inferior, presenta valores menores del CI global. Las diferencias son estadísticamente significativas a los 6, 14, 15 años y en la edad adulta. Si se compara con los controles, ambos grupos de nuestra muestra se encuentran por debajo de esos valores a partir de los 6 años de vida. El grupo con T4L más alta presenta el CI similar a la población general en la edad adulta.

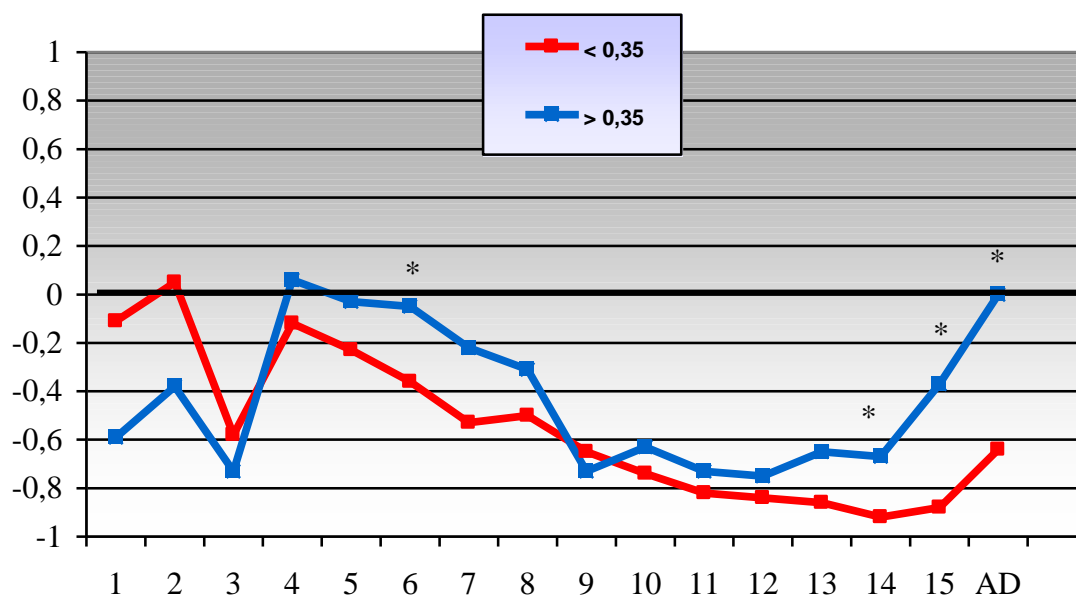


Figura 4.3.13: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función de la T4L SÉRICA (* --> $p < 0.05$).

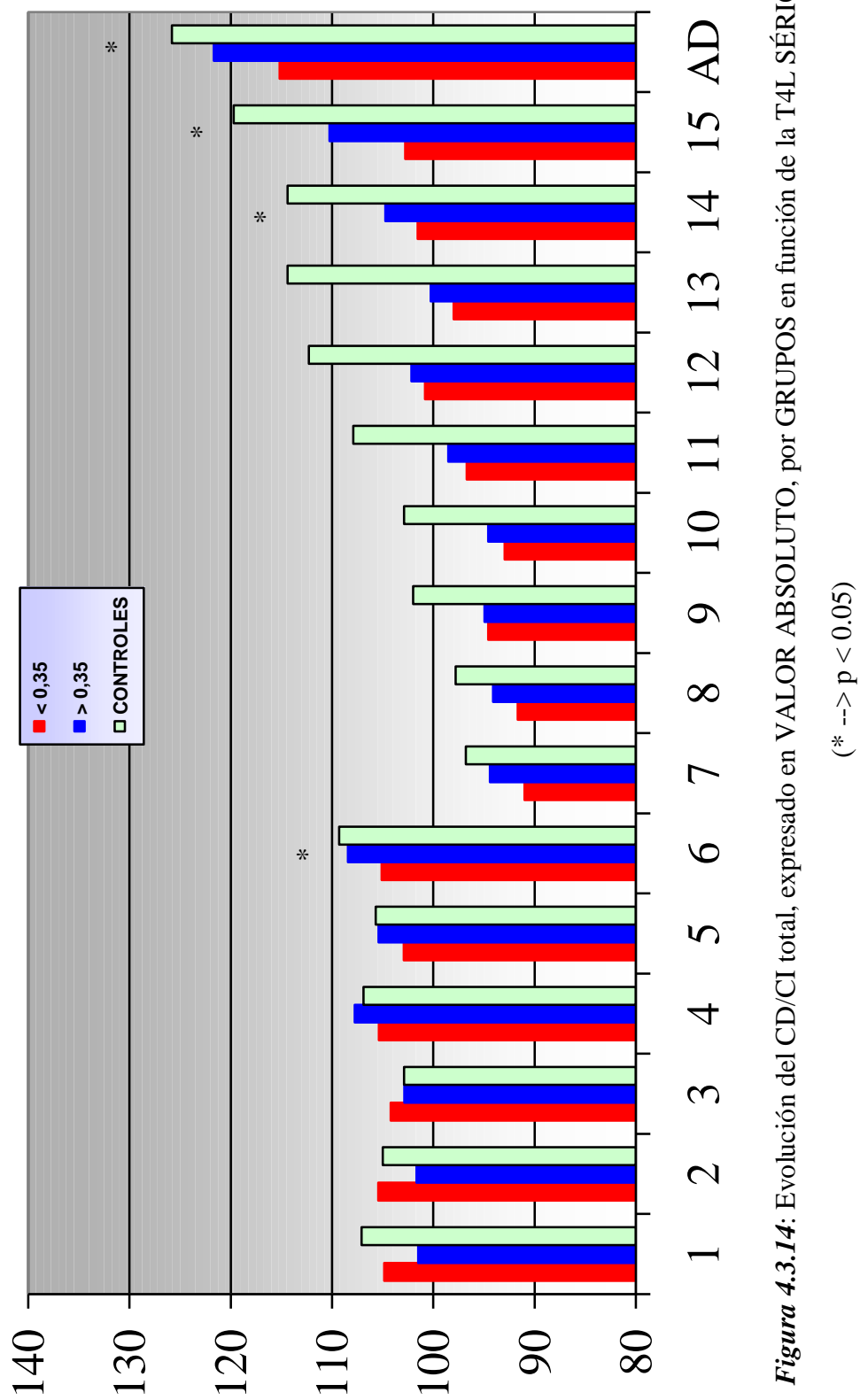


Figura 4.3.14: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la T4L SÉRICA.

c) COMPARACIÓN ENTRE LETARTE (> 4 Vs < 4 puntos):

Al realizar esta comparación, en función de la puntuación del Índice clínico de Letarte, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa respecto al CD/CI, ni en las distintas áreas de los test neurocognitivos, ni el en el CI total.

Con objeto de resumir, se presenta únicamente la tabla con la puntuación en valor absoluto de cada grupo (*Tabla 4.3.23*) y las gráficas de comparación en SDS entre grupos (*Figura 4.3.15*) y puntuación con respecto a la población general (*Figura 4.3.16*). En ellas se refleja mucha similitud entre los grupos comparados y que en ambos los valores del CI son inferiores a los controles.

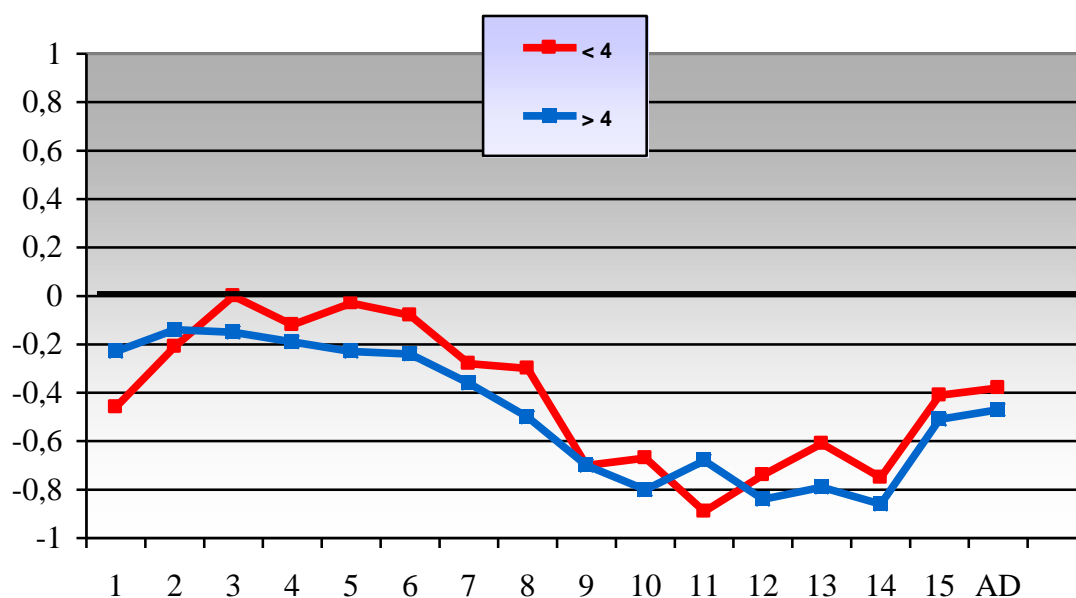


Figura 4.3.15: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función del índice LETARTE.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 4</i>	<i>N</i>	<i>> 4</i>	<i>p</i>
1	44	102,84 ± 10,06	35	104,70 ± 12,24	NS
2	45	102,58 ± 9,53	37	104,24 ± 8,60	NS
3	43	103,19 ± 13,43	33	105,81 ± 12,52	NS
4	43	106,86 ± 12,65	38	104,18 ± 11,92	NS
5	42	105,17 ± 12,50	35	103,06 ± 11,40	NS
6	41	107,44 ± 11,48	37	105,08 ± 13,48	NS
7	39	93,82 ± 9,42	35	91,74 ± 9,69	NS
8	38	94,18 ± 8,44	35	91,71 ± 8,66	NS
9	36	92,10 ± 8,90	32	94,19 ± 10,56	NS
10	32	94,28 ± 11,52	33	92,33 ± 12,19	NS
11	23	96,39 ± 11,14	30	98,47 ± 14,74	NS
12	23	102,13 ± 14,47	28	100,93 ± 15,25	NS
13	21	100,81 ± 11,27	30	98,70 ± 14,97	NS
14	18	103,89 ± 13,20	26	102,27 ± 16,92	NS
15	14	105,71 ± 11,00	25	103,80 ± 16,62	NS
ADULTO	23	118,08 ± 8,19	12	116,82 ± 11,53	NS

Tabla 4.3.23: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función del índice LETARTE.

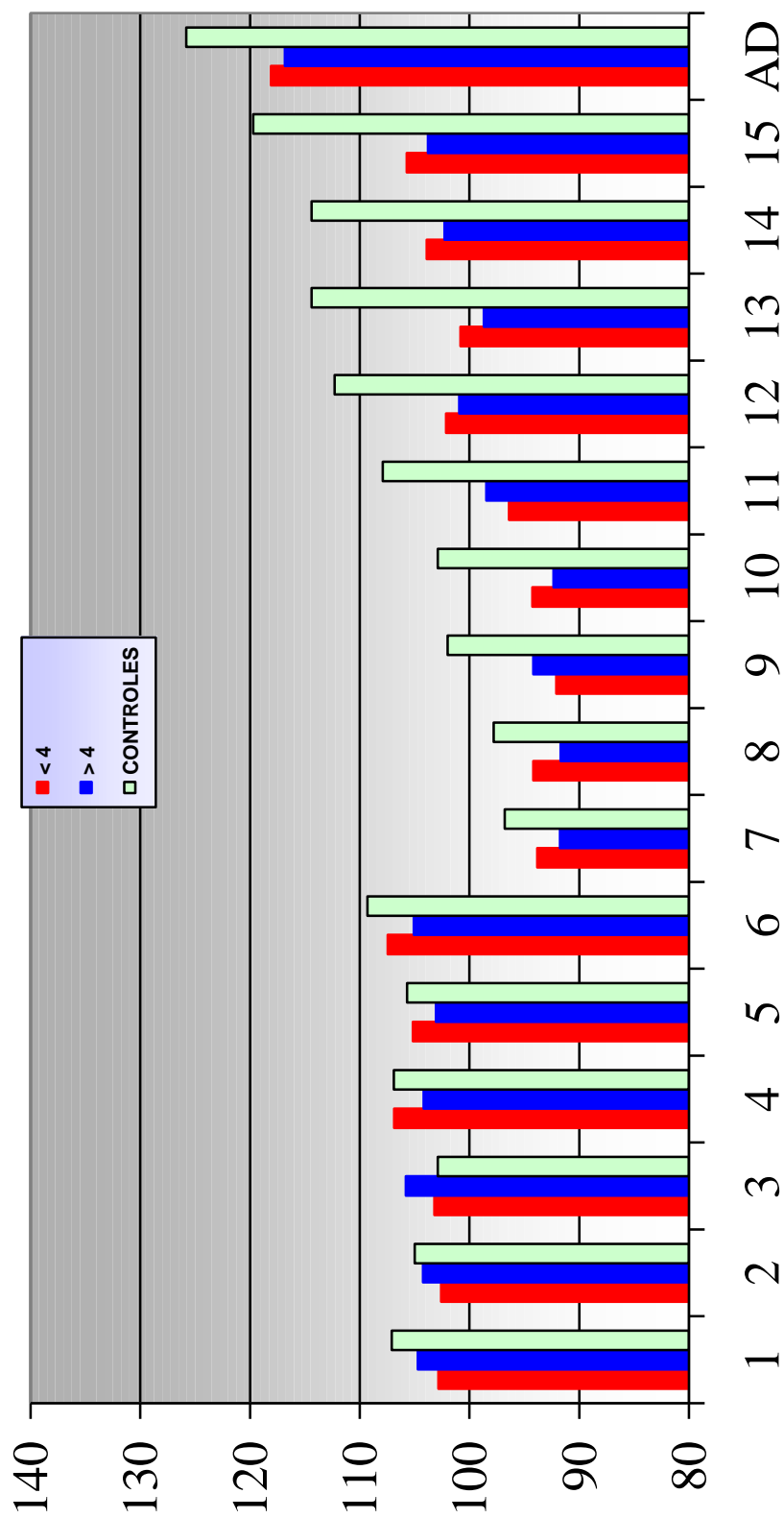


Figura 4.3.16: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función del índice LETARTE.

d) COMPARACIÓN ENTRE SUPERFICIE OSIFICACIÓN (>5 Vs < 5 mm²):

Al realizar esta comparación, sucede algo muy similar al caso anterior. No aparecen diferencias estadísticamente significativas respecto al CD/CI, ni en las distintas áreas de los test neurocognitivos, ni en el CI total.

Se presentan la *Tabla 4.3.24* y *Figuras 4.3.17* y *4.3.18* con resultados parecidos al índice de Letarte: grupos con valores del CI muy semejantes e inferiores a la población general.

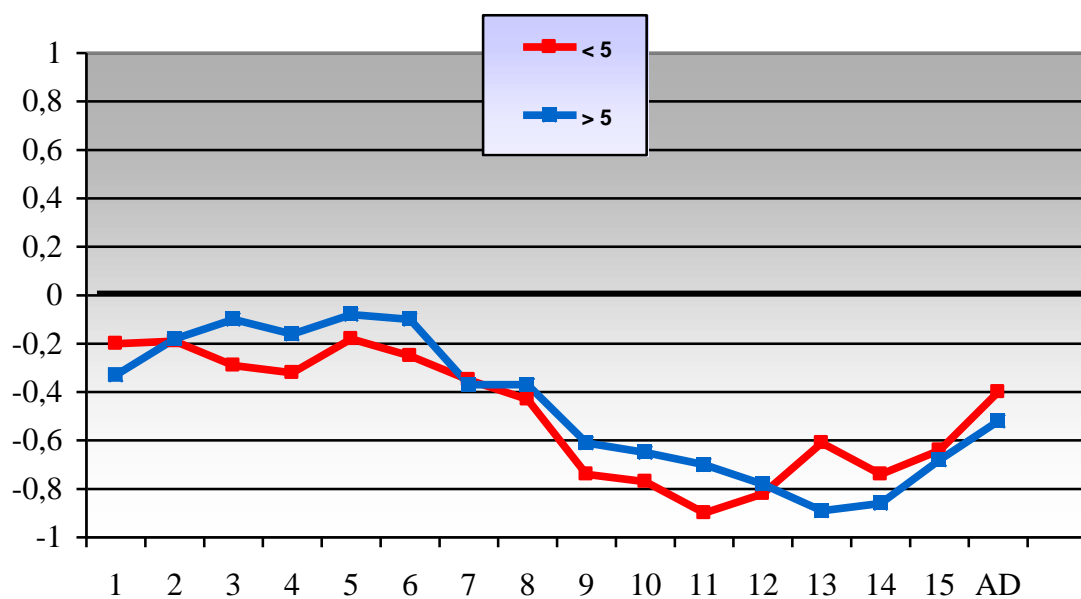


Figura 4.3.17: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función de los NUCLEOS OSIFICACIÓN RODILLAS.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 5</i>	<i>N</i>	<i>> 5</i>	<i>p</i>
1	26	104,25 ± 12,69	53	102,80 ± 10,06	NS
2	30	103,40 ± 9,25	51	103,33 ± 9,19	NS
3	26	104,12 ± 13,01	49	103,87 ± 13,50	NS
4	30	105,80 ± 12,85	50	108,06 ± 12,25	NS
5	30	103,47 ± 12,67	46	104,74 ± 11,96	NS
6	30	105,23 ± 13,84	48	106,94 ± 11,93	NS
7	29	93,00 ± 10,60	45	92,73 ± 8,92	NS
8	29	92,66 ± 8,39	44	93,23 ± 8,78	NS
9	25	92,67 ± 8,71	43	94,07 ± 9,82	NS
10	27	92,78 ± 12,23	38	94,21 ± 11,55	NS
11	23	96,70 ± 12,59	30	98,77 ± 13,47	NS
12	20	101,20 ± 12,46	31	101,65 ± 16,28	NS
13	23	99,48 ± 12,83	28	97,75 ± 14,20	NS
14	20	103,40 ± 16,59	24	101,88 ± 14,29	NS
15	20	106,40 ± 13,02	19	105,63 ± 17,20	NS
ADULTO	15	117,93 ± 8,67	20	116,50 ± 11,52	NS

Tabla 4.3.24: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de los NUCLEOS OSIFICACIÓN RODILLAS.

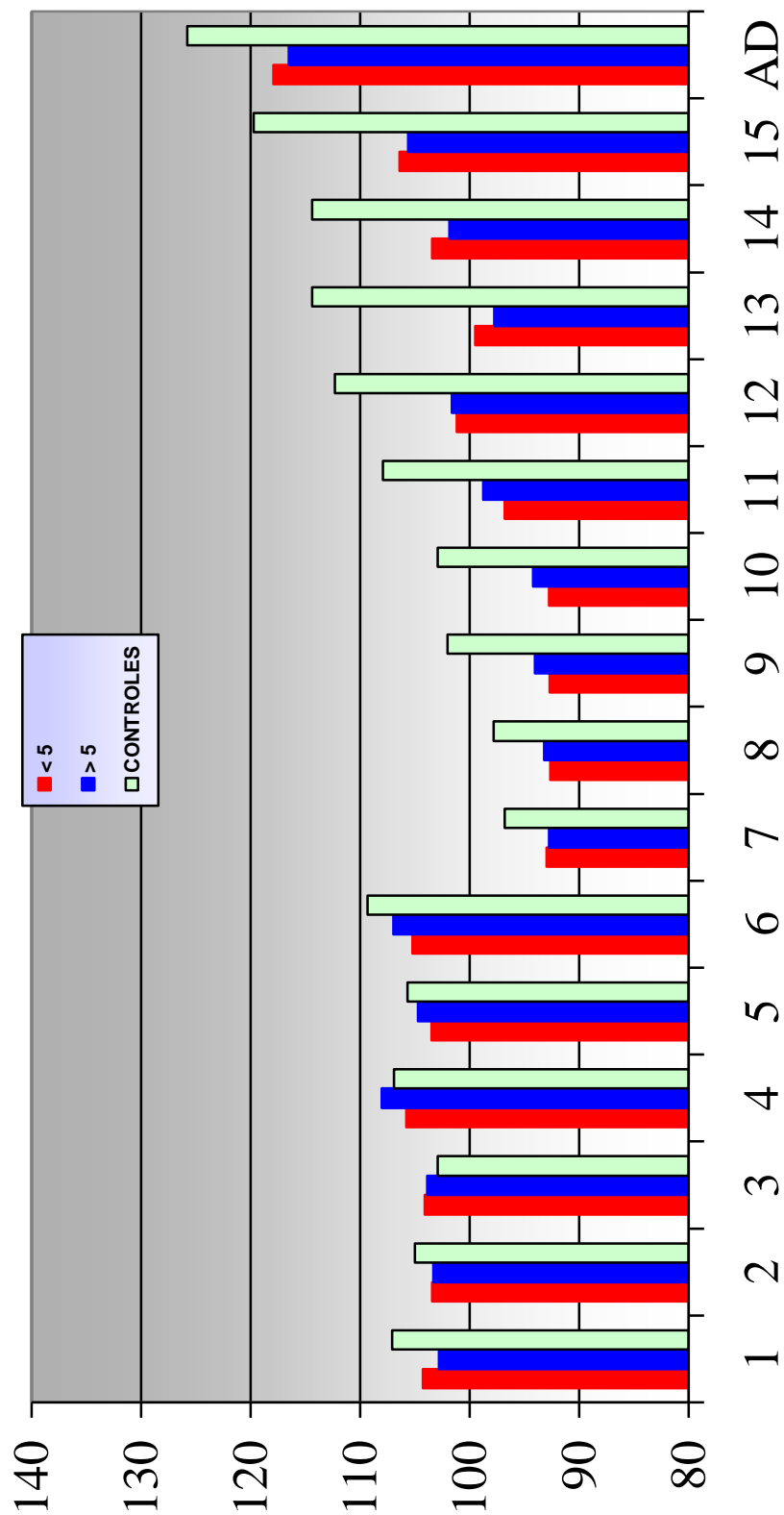


Figura 4.3.18: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO por GRUPOS en función de NUCLEOS OSIFICACIÓN RODILLAS.

e) COMPARACIÓN ENTRE DIAS DE VIDA INICIO LT4 (< 21 Vs > 21 días):

Se ha intentado realizar esta comparación por grupos en función de los días de vida a los que se inició LT4 , pero ha aparecido una pequeña dificultad. En la mayoría de casos se realizó el diagnóstico e inició tratamiento en el primer mes de vida, lo que resulta en diferencias muy ligeras como para considerarlas factor de riesgo para el CI. De esta forma las medianas en los grupos comparados eran 16 y 24 días respectivamente, por lo que una semana de tiempo no se puede considerar un factor de riesgo. A continuación se ha aumentado el punto de corte a 30 días, pero únicamente 4 pacientes superaban este límite y aparece el problema añadido de un grupo con escaso número de pacientes. Por lo tanto se ha decidido no agrupar esta variable para realizar comparaciones respecto al CI.

4) COMPARACIÓN POR DOSIS MEDIA INICIAL LT4 (< 10 Vs > 10):

En las *Tablas 4.3.25 y 4.3.26* se comparan los valores del CD/CI en función de la *dosis media inicial de LT4* en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente.

- En la prueba de Brunet-Lezine existen diferencias en la escala de sociabilidad a los 24 meses, siendo los tratados a menor dosis los que presentan menor puntuación (-0.59 vs -0.15 SDS). El CI total no presenta diferencias en ninguna edad..
- En la prueba de McCarthy aparecen diferencias significativas en todas las escalas a los 4 años y en la escala de memoria a los 5 y 6 años, resultando puntuaciones inferiores en los tratados con dosis < 10. La escala general presenta también puntuaciones inferiores en el grupo de dosis baja, con diferencias significativas a los 4 (-0.26 vs 0.15) y 5 años (-0.37 vs -0.08).

	12 MESES		24 MESES	
	< 10 (n:24)	> 10 (n:55)	< 10 (n:26)	> 10 (n:57)
CONTROL POSTURAL	-0,75 ± 1,10	-0,53 ± 1,01	-0,57 ± 1,48	-0,39 ± 1,44
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,37 ± 1,13	0,30 ± 1,27	0,04 ± 0,83	0,28 ± 1,04
LENGUAJE	-0,90 ± 1,31	-0,41 ± 1,49	-0,24 ± 0,95	-0,26 ± 1,21
SOCIABILIDAD	-0,76 ± 0,68	-0,67 ± 1,06	-0,59 ± 0,97 *	-0,15 ± 0,87 *
CD TOTAL	-0,43 ± 1,11	-0,19 ± 1,26	-0,19 ± 1,05	-0,17 ± 1,06

Tabla 4.3.25: COCIENTE DE DESARROLLO, expresado en SDS, según el test de BRUNET-LEZINE. (media ± DE). COMPARACIÓN POR DOSIS INICIAL LT4.

(* --> p < 0.05)

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	< 10 (n:31)	> 10 (n:45)	< 10 (n:33)	> 10 (n:48)	< 10 (n:29)	> 10 (n:48)	< 10 (n:33)	> 10 (n:45)
VERBAL	0,04 ± 0,93	0,17 ± 0,93	-0,03 ± 0,90 *	0,43 ± 0,94 *	0,07 ± 1,02	0,02 ± 1,22	-0,42 ± 1,13 *	0,14 ± 1,32 *
PERCEPT. MANIP.	-0,13 ± 0,89	-0,26 ± 1,05	-0,67 ± 1,05 *	-0,29 ± 0,89 *	-0,30 ± 0,85	-0,14 ± 0,79	-0,23 ± 1,04	-0,34 ± 1,02
NUMÉRICA	-0,17 ± 1,21	0,04 ± 1,10	-0,38 ± 0,90 *	-0,02 ± 0,81 *	-0,33 ± 0,84	-0,06 ± 1,06	-0,04 ± 1,00	-0,18 ± 0,89
MEMORIA	0,13 ± 1,13	0,20 ± 1,27	-0,24 ± 0,99 *	0,34 ± 0,99 *	-0,06 ± 0,96 *	0,31 ± 0,87 *	-0,26 ± 1,26 *	0,18 ± 0,84 *
MOTRICIDAD	-0,73 ± 0,67	-0,54 ± 0,63	-0,02 ± 0,93 *	0,52 ± 0,97 *	-0,41 ± 0,92	-0,35 ± 1,15	0,05 ± 1,02	-0,21 ± 0,99
GENERAL COGNITIVA.	-0,08 ± 0,99	-0,03 ± 1,14	-0,26 ± 0,96 *	0,15 ± 0,93 *	-0,37 ± 0,99 *	-0,08 ± 1,05 *	-0,12 ± 1,09	-0,02 ± 0,95

Tabla 4.3.26: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de MCCARTHY. (media ± DE).

COMPARACIÓN POR DOSIS INICIAL LT4. (* --> p < 0.05)

En la *Tabla 4.3.27* se compara el CI en la prueba de WISC. Los valores del CI total son inferiores en el grupo de dosis < 10 en todas las edades sin presentar diferencias significativas. En el test de WAIS de la edad adulta tampoco existen diferencias, manteniendo el CI total algo menor en ese grupo (-0.50 vs -0.17).

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	< 10 (n:33)	-0,36 ± 1,00	-0,37 ± 1,22	-0,44 ± 1,04
	> 10 (n:41)	-0,26 ± 0,78	-0,22 ± 0,83	-0,30 ± 0,79
8 AÑOS	< 10 (n:33)	-0,43 ± 0,99	-0,64 ± 1,44	-0,51 ± 0,89
	> 10 (n:40)	-0,24 ± 0,85	-0,43 ± 0,60	-0,39 ± 0,67
9 AÑOS	< 10 (n:31)	-0,53 ± 1,03	-0,62 ± 1,00	-0,77 ± 0,99
	> 10 (n:37)	-0,48 ± 1,29	-0,51 ± 0,70	-0,58 ± 0,81
10 AÑOS	< 10 (n:30)	-0,71 ± 0,94	-0,60 ± 0,86	-0,78 ± 0,90
	> 10 (n:35)	-0,54 ± 1,07	-0,47 ± 1,18	-0,58 ± 1,01
11 AÑOS	< 10 (n:24)	-0,85 ± 0,97	-0,70 ± 0,81	-0,90 ± 0,93
	> 10 (n:29)	-0,57 ± 1,23	-0,55 ± 1,12	-0,62 ± 1,08
12 AÑOS	< 10 (n:26)	-0,84 ± 1,16	-0,48 ± 1,16	-0,87 ± 1,11
	> 10 (n:25)	-0,73 ± 1,11	-0,51 ± 1,13	-0,73 ± 1,08
13 AÑOS	< 10 (n:26)	-0,85 ± 1,02	-0,46 ± 0,72	-0,87 ± 0,86
	> 10 (n:25)	-0,85 ± 1,29	-0,72 ± 1,07	-0,83 ± 1,11
14 AÑOS	< 10 (n:23)	-0,96 ± 1,30	-0,76 ± 0,84	-0,87 ± 1,20
	> 10 (n:21)	-0,62 ± 1,21	-0,62 ± 1,11	-0,77 ± 1,24
15 AÑOS	< 10 (n:23)	-0,80 ± 1,13	-0,65 ± 1,13	-0,70 ± 0,90
	> 10 (n:16)	-0,56 ± 1,20	-0,14 ± 0,86	-0,40 ± 1,08
ADULTO	< 10 (n:23)	-0,54 ± 0,81	-0,40 ± 0,77	-0,50 ± 1,05
	> 10 (n:12)	-0,10 ± 1,09	-0,26 ± 0,95	-0,17 ± 0,79

Tabla 4.3.27: COCIENTE INTELECTUAL, en SDS, según las escalas de WECHSLER (WISC-WAIS). (media ± DE). COMPARACIÓN DOSIS INICIAL LT4 (NS).

En la *Tabla 4.3.28* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. Existen diferencias significativas a los 4 y 5 años, siendo el grupo de menor dosis los que presentan valores inferiores. La mayor diferencia aparece a los 5 años con 5.63 puntos. En la edad adulta, el CI de este mismo grupo es 5.45 puntos menor que el resto, pero no resulta significativo.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 10</i>	<i>N</i>	<i>> 10</i>	<i>p</i>
1	24	103,11 ± 10,09	55	104,90 ± 11,30	NS
2	25	103,02 ± 9,60	57	104,03 ± 8,95	NS
3	31	101,19 ± 13,51	45	101,89 ± 13,10	NS
4	33	103,39 ± 12,66	48	109,02 ± 12,31	*
5	29	102,66 ± 12,27	48	107,69 ± 12,69	*
6	33	104,58 ± 12,64	45	108,60 ± 12,57	NS
7	33	91,91 ± 11,01	41	93,59 ± 8,25	NS
8	33	91,37 ± 9,94	40	93,20 ± 7,39	NS
9	31	93,40 ± 10,80	37	94,90 ± 10,72	NS
10	30	93,06 ± 10,98	35	94,63 ± 12,96	NS
11	24	96,31 ± 11,76	29	99,08 ± 14,97	NS
12	26	100,68 ± 14,72	25	102,23 ± 15,06	NS
13	26	98,64 ± 13,20	25	100,31 ± 14,11	NS
14	23	102,33 ± 13,78	21	104,48 ± 16,97	NS
15	23	105,43 ± 16,25	16	108,88 ± 13,47	NS
ADULTO	23	115,22 ± 10,73	12	120,67 ± 10,08	NS

Tabla 4.3.28: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la DOSIS INICIAL LT4 (* --> $p < 0.05$).

En la Figuras 4.3.19 y 4.3.20 se observa la evolución del CD/CI en los grupos en función de la dosis media inicial de LT4. Los valores resultan inferiores en el grupo de menor dosis inicial en todas las edades, siendo significativa la diferencia a los 4 y 5 años de vida. Como en las comparaciones anteriores, los controles siguen presentando CI superior a todos los grupos.

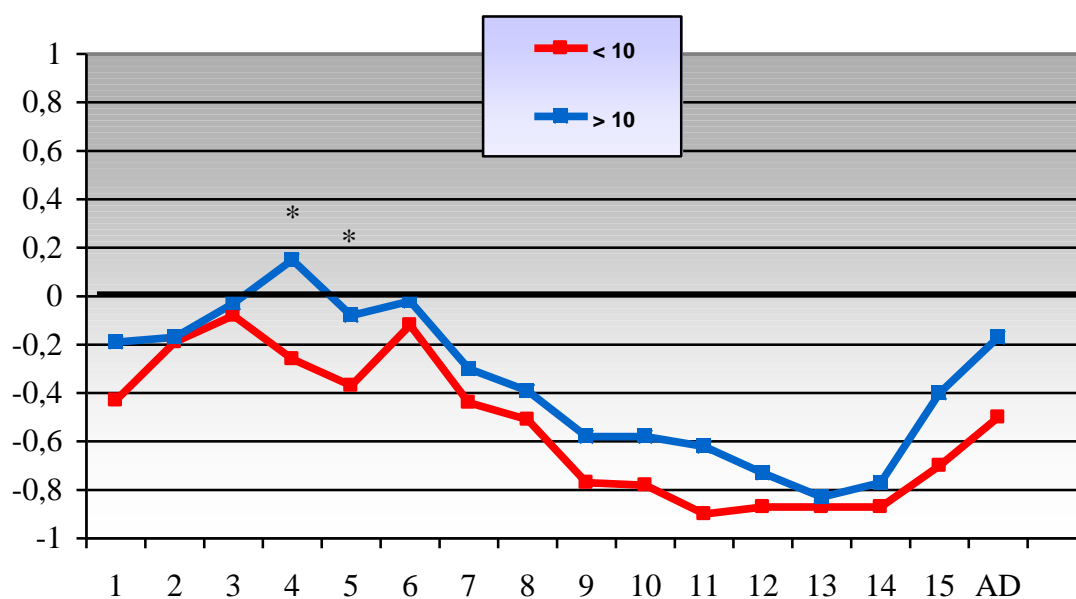


Figura 4.3.19: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función de la DOSIS INICIAL LT4 (* --> $p < 0.05$).

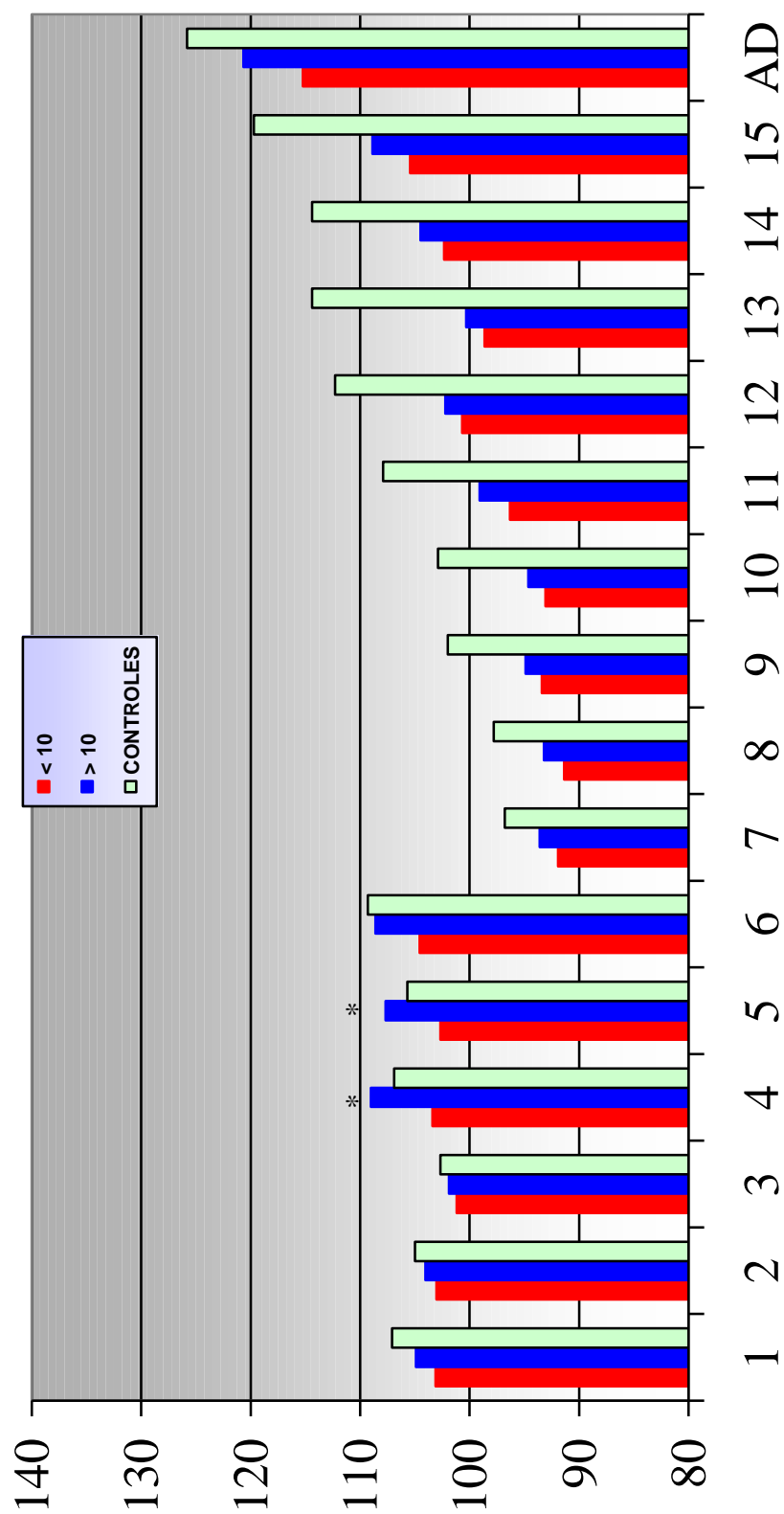


Figura 4.3.20: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función DOSIS INICIAL LT4 (* --> $p < 0.05$).

5) COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA A LT4:

a) TIEMPO DE NORMALIZACIÓN TSH (< 30 Vs > 30 días):

En las *Tablas 4.3.29 y 4.3.30* se comparan el CD/CI en función de *la normalización del valor de TSH* en los test de Brunet Lezine y McCarthy respectivamente.

- En el test de Brunet Lezine aparecen diferencias significativas a los 12 meses en las áreas de control postural, coordinación, sociabilidad y CD total, mientras que a los 24 meses las diferencias existen en el área de sociabilidad y el CD total. El grupo de normalización > 30 días presenta puntuaciones inferiores.
- En la prueba de McCarthy aparecen diferencias significativas en las escalas verbal y numérica a los 4 y 6 años, memoria a los 5 años y motricidad a los 6 años. El grupo de normalización más tardía resulta puntuaciones menores. De igual forma, la escala general presenta diferencias significativas a los 5 (0.02 vs -0.36) y 6 años (-0.09 vs -0.50).

	12 MESES		24 MESES	
	< 30 (n:66)	> 30 (n:12)	< 30 (n:67)	> 30 (n:13)
CONTROL POSTURAL	-0,59 ± 0,98 *	-1,14 ± 1,15 *	-0,53 ± 1,44	-0,90 ± 1,16
COORDINACION OCULO-MOTRIZ	0,40 ± 1,22 *	-0,25 ± 1,24 *	0,09 ± 0,91	0,11 ± 0,81
LENGUAJE	-0,68 ± 1,52	-1,09 ± 0,82	-0,18 ± 1,19	-0,58 ± 0,68
SOCIABILIDAD	-0,61 ± 0,97 *	-1,10 ± 0,80 *	-0,11 ± 0,86 *	-0,67 ± 0,93 *
CD TOTAL	-0,26 ± 1,20 *	-0,82 ± 1,28 *	-0,19 ± 1,10 *	-0,70 ± 0,61 *

Tabla 4.3.29: COCIENTE DE DESARROLLO, en SDS, según test BRUNET-LEZINE.
(media ± DE). COMPARACIÓN POR NORMALIZACION TSH. (* --> p < 0.05)

	3 AÑOS		4 AÑOS		5 AÑOS		6 AÑOS	
	< 30 (n:58)	> 30 (n:15)	< 30 (n:59)	> 30 (n:19)	< 30 (n:55)	> 30 (n:19)	< 30 (n:56)	> 30 (n:21)
VERBAL	0,25 ± 0,96 *	-0,23 ± 0,94 *	0,35 ± 0,96	0,01 ± 0,86	0,06 ± 1,14	0,01 ± 1,06	0,02 ± 1,30 *	-0,44 ± 1,17 *
PERCEPT. MANIP.	-0,00 ± 0,96	-0,22 ± 0,94	-0,32 ± 0,96	-0,74 ± 1,00	-0,08 ± 0,75	-0,39 ± 0,87	-0,31 ± 0,98	-0,29 ± 1,14
NUMÉRICA	0,13 ± 1,07 *	-0,55 ± 1,15 *	-0,04 ± 0,78	-0,39 ± 0,95	-0,06 ± 0,90	-0,46 ± 0,81	-0,04 ± 0,92 *	-0,39 ± 0,93 *
MEMORIA	0,26 ± 1,18	-0,06 ± 1,31	0,37 ± 0,99	0,08 ± 0,92	0,23 ± 0,89 *	-0,16 ± 0,82 *	0,01 ± 1,01	-0,11 ± 1,17
MOTRICIDAD	-0,46 ± 0,60	-0,68 ± 0,85	-0,63 ± 1,14	-0,70 ± 0,93	-0,26 ± 1,08	-0,56 ± 1,01	0,03 ± 1,01 *	-0,49 ± 0,99 *
GENERAL COGNITIVA	0,14 ± 0,94	-0,34 ± 0,96	0,09 ± 0,94	-0,31 ± 0,96	0,02 ± 0,91 *	-0,36 ± 1,01 *	-0,09 ± 1,01 *	-0,50 ± 1,09 *

Tabla 4.3.30: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de McCarthy. (media ± DE).

COMPARACIÓN POR NORMALIZACIÓN TSH. (* --> p < 0.05)

En la *Tabla 4.3.31* se compara el CI en la prueba de WISC. Los valores del CI total son inferiores en el grupo de normalización > 30 días en todas las edades con diferencias significativas en la escala verbal a los 12 años, en la manipulativa entre los 11 y 15 años y en el CI total entre los 12 y 15 años. En el test de WAIS de la edad adulta se mantienen las diferencias en escala verbal y CI total (-0.11 vs -0.83).

		<i>CI VERBAL</i>	<i>CI MANIPULATIVO</i>	<i>CI TOTAL</i>
7 AÑOS	< 30 (n:52)	-0,21 ± 0,80	-0,22 ± 0,81	-0,22 ± 0,77
	> 30 (n:21)	-0,25 ± 1,09	-0,45 ± 1,473	-0,44 ± 1,22
8 AÑOS	< 30 (n:51)	-0,21 ± 0,84 *	-0,42 ± 1,44 *	-0,25 ± 0,71
	> 30 (n:21)	-0,61 ± 1,06 *	-0,81 ± 1,62 *	-0,54 ± 0,93
9 AÑOS	< 30 (n:47)	-0,41 ± 1,03	-0,50 ± 1,82	-0,53 ± 0,84
	> 30 (n:20)	-0,60 ± 1,21	-0,70 ± 0,98	-0,86 ± 1,04
10 AÑOS	< 30 (n:43)	-0,71 ± 0,94	-0,60 ± 0,86	-0,50 ± 0,91
	> 30 (n:21)	-0,54 ± 1,07	-0,47 ± 1,18	-0,84 ± 1,05
11 AÑOS	< 30 (n:34)	-0,69 ± 0,92	-0,54 ± 0,94 *	-0,61 ± 0,96
	> 30 (n:18)	-0,78 ± 1,42	-0,80 ± 1,02 *	-0,89 ± 1,15
12 AÑOS	< 30 (n:33)	-0,68 ± 1,03 *	-0,31 ± 1,16 *	-0,66 ± 1,10 *
	> 30 (n:17)	-0,98 ± 1,33 *	-0,83 ± 0,88 *	-1,05 ± 1,07 *
13 AÑOS	< 30 (n:31)	-0,77 ± 1,06	-0,48 ± 1,04 *	-0,62 ± 1,06 *
	> 30 (n:19)	-0,95 ± 1,44	-0,85 ± 0,82 *	-1,09 ± 0,98 *
14 AÑOS	< 30 (n:26)	-0,72 ± 1,06	-0,45 ± 0,98 *	-0,61 ± 1,07 *
	> 30 (n:17)	-0,82 ± 1,55	-1,02 ± 0,92 *	-1,06 ± 1,18 *
15 AÑOS	< 30 (n:21)	-0,48 ± 0,89	-0,06 ± 0,98 *	-0,36 ± 0,89 *
	> 30 (n:17)	-0,81 ± 1,40	-0,90 ± 1,01 *	-0,97 ± 1,14 *
ADULTO	< 30 (n:18)	-0,07 ± 0,74 *	-0,10 ± 0,83	-0,11 ± 0,77 *
	> 30 (n:16)	-0,70 ± 1,21 *	-0,48 ± 0,91	-0,83 ± 1,08 *

Tabla 4.3.31: COCIENTE INTELECTUAL, expresado en SDS, según las escalas de WECHLER (WISC-WAIS) (media ± DE). COMPARACIÓN POR NORMALIZACION TSH (* --> p < 0.05).

En la *Tabla 4.3.32* se presentan y comparan los resultados del CD/CI en puntuación absoluta para cada edad cronológica. Existen diferencias significativas a los 1, 2, 5, 6, 14 y 15 años, siendo el grupo de normalización más tardía los que presentan valores inferiores. La mayor diferencia aparece a los 15 años con 9.97 puntos. En la edad adulta, el CI de este mismo grupo es 7 puntos menor que el resto.

<i>Edad</i>	<i>N</i>	<i>< 30</i>	<i>N</i>	<i>> 30</i>	<i>p</i>
1	66	104,97 ± 10,80	12	97,90 ± 10,88	*
2	67	104,51 ± 9,46	13	98,02 ± 5,41	*
3	58	103,39 ± 13,42	15	99,77 ± 12,86	NS
4	59	108,17 ± 12,38	19	103,16 ± 12,64	NS
5	55	106,45 ± 10,89	19	101,97 ± 12,69	*
6	56	108,05 ± 12,47	21	103,38 ± 13,06	*
7	52	94,29 ± 8,00	21	91,10 ± 12,93	NS
8	51	94,67 ± 7,78	21	91,02 ± 10,46	NS
9	47	94,12 ± 11,05	20	92,00 ± 11,52	NS
10	43	95,75 ± 11,05	21	91,67 ± 13,59	NS
11	34	99,76 ± 12,15	18	94,56 ± 15,47	NS
12	33	103,33 ± 15,06	17	97,00 ± 14,40	NS
13	31	102,81 ± 13,73	19	96,32 ± 13,40	NS
14	26	105,69 ± 14,63	17	98,53 ± 16,22	*
15	21	111,38 ± 12,93	17	101,41 ± 16,35	*
ADULTO	18	120,94 ± 11,05	16	113,94 ± 9,87	*

Tabla 4.3.32: Comparación del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la NORMALIZACION TSH. (* --> $p < 0.05$)

En la Figuras 4.3.21 y 4.3.22 se observa la evolución del CD/CI en los grupos en función de la normalización de TSH. Los valores resultan inferiores en el grupo de normalización > 30 días, siendo significativa a los 1, 2, 5, 6, 14, 15 años y en la edad adulta. El grupo de normalización más precoz presenta CI similar a los controles en la primera infancia y en la edad adulta.

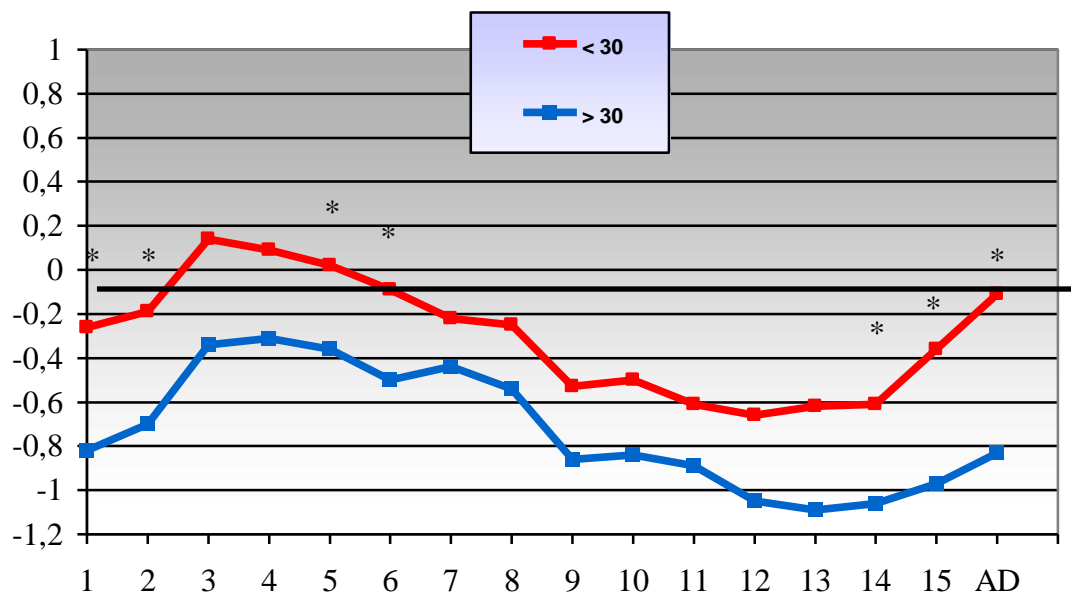


Figura 4.3.21: Evolución del CD/CI total, expresado en SDS, por GRUPOS en función de la NORMALIZACION TSH (* --> $p < 0.05$).

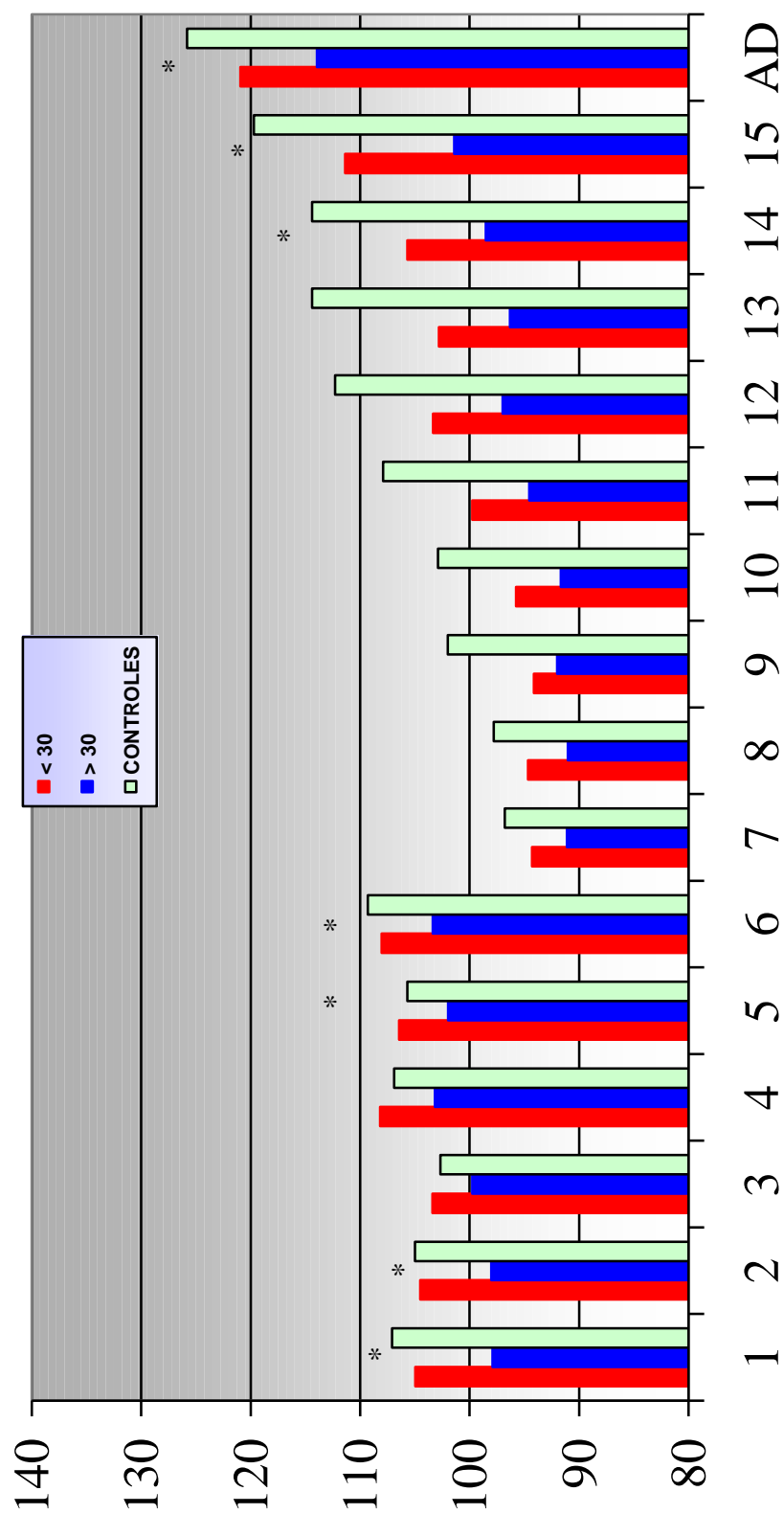


Figura 4.3.22: Evolución del CD/CI total, expresado en VALOR ABSOLUTO, por GRUPOS en función de la NORMALIZACION TSH
 (* --> $p < 0.05$).

b) TIEMPO DE NORMALIZACIÓN T4L:

En este caso ha sido imposible agrupar la variable, ya que muchos casos presentan T4L normal en el momento del diagnóstico, mientras que en el resto se normaliza en el primer control analítico en más del 90%. Por este motivo, no se puede analizar la normalización de T4L como factor de riesgo para el CI de los casos de HCP.

En la *Figura 4.3.23* se agrupan todos los factores de riesgo y se representa el impacto de todos ellos sobre el CI adulto. Se observa que el sexo, la gravedad del HC (etiología y valor inicial de T4L) así como la respuesta inicial al tratamiento presentan diferencias estadísticamente significativas. En este sentido, las mujeres, las agenesias, los valores menores de T4L al diagnóstico y la normalización tardía de TSH repercuten en un CI menor. Por otro lado, en el resto de variables del estudio de confirmación como son la TSH, el índice clínico de Letarte o la superficie de osificación de las rodillas, no se han encontrado diferencias. Tampoco han aparecido diferencias en la dosis media inicial de LT4. En la figura también se refleja que los varones, las etiologías distintas de las agenesias, los casos con T4L inicial > 0.35 ng/dL, los tratados con dosis > 10 μ g/Kg/día y los que presentan normalización de TSH < 30 días son los que tienen puntuaciones más cercanas al valor del CI de la población general.

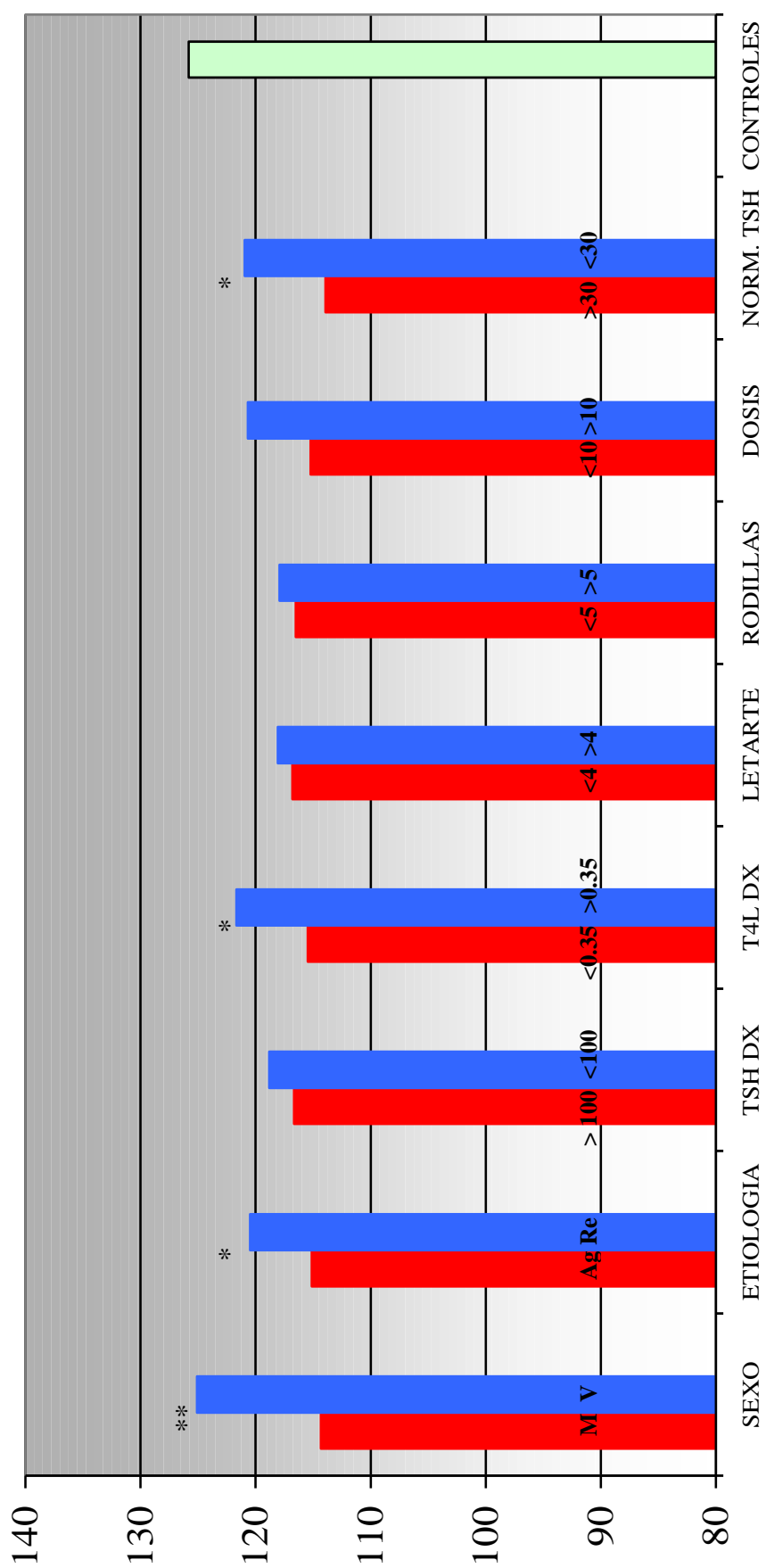


Figura 4.3.23: Posibles factores de riesgo de HCP y su influencia en el CI adulto. (* --> $p < 0.05$) (** --> $p < 0.01$)

6) COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DEL HC:

En este apartado, quizá incorrectamente definido, se ha querido incluir de alguna manera la variable duración del HCP, para comprobar si determina algún FR para el desarrollo cognitivo de nuestros pacientes.

La definición de un HCP transitorio ha sido poder objetivar una reevaluación diagnóstica en la que se puede suspender el tratamiento con LT4 de forma definitiva.

A su vez, hemos querido comparar con el resto de etiologías por lo que se ha incluido el criterio de localización de la glándula y obtenemos 4 grupos: agenesias, ectopias, eutópicos permanentes y transitorios.

En la *Tabla 4.3.33* se presentan y comparan los resultados del CI total para cada edad cronológica en todas las etiologías. Existen diferencias estadísticamente significativas a los 7 años y entre los 10 y 15 años, presentando los HCP transitorios un CI inferior al resto de grupos. En las pruebas *post hoc*, las diferencias se encuentran entre los transitorios y los eutópicos permanentes y ectopias a los 7, 10, 11 y 12 años. Entre los 13 y 15 años, las diferencias aparecen entre los transitorios y todos los grupos, incluidas las agenesias. En el CI de la edad adulta no existe ninguna diferencia. En la *Figura 4.3.24* se representan de forma gráfica estos resultados.

<i>Edad (años)</i>	<i>AGENESIAS</i>		<i>ECTOPIAS</i>		<i>DISHORMONOGENESIS</i>		<i>TRANSITORIOS</i>	
	<i>Puntos</i>	<i>n</i>	<i>Puntos</i>	<i>N</i>	<i>Puntos</i>	<i>n</i>	<i>Puntos</i>	<i>p</i>
1	108,85 ± 10,81	13	103.21 ± 8.63	33	103.47 ± 11.62	15	96.30 ± 12.85	10 NS
2	106,58 ± 8,02	19	104.13 ± 7.68	31	100.00 ± 9.36	18	101.55 ± 13.00	11 NS
3	103,26 ± 15,49	23	100.15 ± 10.58	26	105.13 ± 12.66	16	103.00 ± 15.74	10 NS
4	103,57 ± 11,36	24	109.17 ± 13.01	29	107.67 ± 14.59	18	104.56 ± 12.18	9 NS
5	103,21 ± 13,45	24	109.15 ± 7.69	26	99.89 ± 14.55	18	101.63 ± 11.05	8 NS
6	102,92 ± 14,27	26	110.24 ± 10.51	29	105.86 ± 11.97	14	112.00 ± 14.65	7 NS
7	90,48 ± 9,95	25	95.69 ± 9.22	29	93.38 ± 9.10	13	88.00 ± 8.67	6 *
8	91,96 ± 9,60	25	93.74 ± 7.94	27	95.83 ± 4.87	12	90.75 ± 11.37	8 NS
9	93,23 ± 11,34	22	96.19 ± 9.24	27	96.82 ± 7.27	11	95.53 ± 8.72	7 NS
10	90,87 ± 13,47	23	98.04 ± 9.48	25	95.27 ± 11.57	11	84.60 ± 9.15	5 *
11	94,76 ± 15,20	21	100.58 ± 11.11	19	99.25 ± 12.73	8	90.50 ± 14.38	4 *
12	97,85 ± 16,33	20	104.79 ± 14.23	19	102.00 ± 11.97	8	92.75 ± 14.38	4 *
13	97,00 ± 14,73	20	103.48 ± 11.33	21	96.14 ± 14.22	7	87.33 ± 12.09	3 *
14	99,06 ± 17,55	18	107.35 ± 12.82	17	103.71 ± 15.09	7	88.50 ± 3.53	2 *
15	103,17 ± 15,57	18	108.44 ± 15.43	16	109.25 ± 10.62	4	88.00 ± 3.61	2 *
ADULTO	115,13 ± 9,43	16	118.07 ± 12.45	15	120.00 ± 12.72	2	120.00 ± 4.24	2 NS

Tabla 4.3.33: Comparación del CD/CI según la localización y tamaño del tiroides y la duración del HC (x ± DE) (* --> p < 0.05).

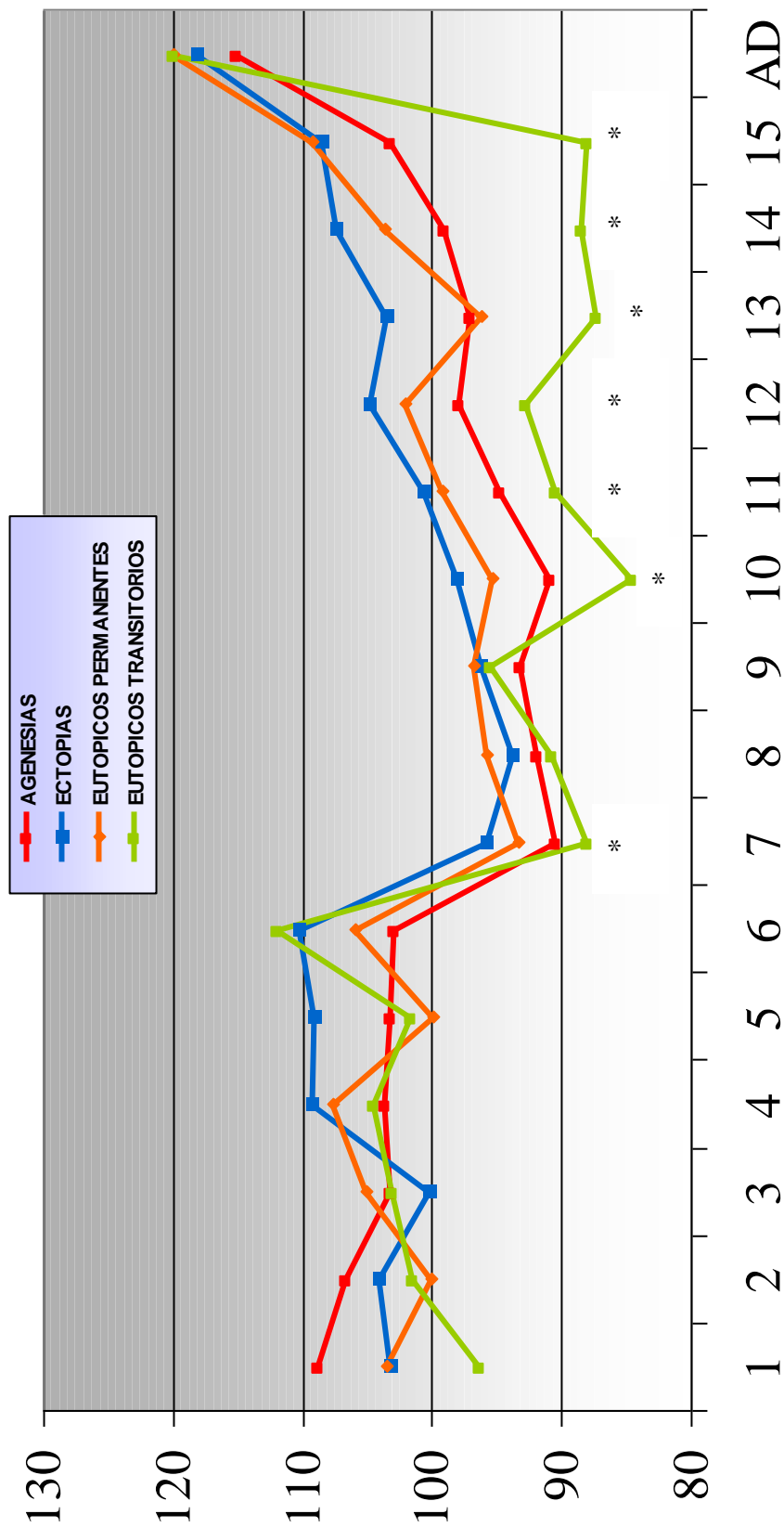


Tabla 4.3.24: Comparación del CD/CI según la localización y tamaño del tiroides y la duración del HC (x ± DE) (* --> p < 0.05)

4.4.4 IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE OPTIMIZACIÓN EN EL CI:

Para finalizar el estudio, se ha decidido analizar la evolución longitudinal del desarrollo neurocognitivo de nuestros pacientes, observando de esta forma el *impacto de las medidas de optimización del cribado*. Para ello, hemos comparado el CI total para cada edad en dos períodos:

- *Primer período: 1979-1989 (n: 32)*. Incluye los pacientes objeto de estudio de la tesis del Dr. Mayayo, que fueron tratados con dosis inicial media de 8.09 µg/Kg/día, comenzando a una mediana de edad de 15 días de vida.
- *Segundo período: 1990-2011 (n: 83)*. Estos pacientes han sido tratados con dosis inicial media de 13.08 µg/Kg/día, comenzando a una mediana de edad de 10 días de vida.

La comparación se ha realizado inicialmente entre toda la muestra y en segundo lugar, teniendo en cuenta únicamente los casos más severos (T4L inicial < 0.35 ng/dL)

A) COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DEL TOTAL DE CASOS:

En la *Tabla 4.3.34* se presenta y compara el CI total, para cada edad cronológica, de todos los casos en los dos períodos referidos. A partir de los tres años existe una mejoría del CI total en los niños hipotiroideos del segundo período entre 1.24 y 9.60 puntos. Las diferencias resultan estadísticamente significativas a los 3, 4 y 6 años. En la época de la pubertad y la prepubertad (9-14 años) las diferencias son mínimas, sin llegar a superar los 2 puntos. En cambio a los 15 años y sobre todo en la edad adulta (116 Vs 120.45 puntos) las diferencias vuelven a aparecer, aunque no existe significación estadística. En la *Figura 4.3.25* se representan estos resultados en gráficos de barra.

EDAD(años)	A) 1979-1989 (n: 32)			B) 1990-2011 (n: 83)			Diferencia B-A			
	Puntos	SDS	N	Puntos	SDS	n	Puntos	p	SDS	p
1	105.75 ± 9.4	-0.11 ± 1.01	13	103.18 ± 11.25	-0.42 ± 1.27	62	-2.57	NS	-0.31	NS
2	105.80 ± 10.78	-0.03 ± 0.73	18	102.54 ± 9.52	-0.24 ± 1.12	65	-3.26	NS	-0.21	NS
3	99.16 ± 13.53	-0.20 ± 0.99	19	108.72 ± 13.46	0.21 ± 1.12	53	9.56	*	0.41	*
S4	101.60 ± 11.64	-0.40 ± 0.89	20	109.02 ± 12.56	0.15 ± 0.95	56	7.42	*	0.55	*
5	101.48 ± 11.99	-0.37 ± 1.01	22	106.98 ± 12.19	-0.06 ± 1.02	56	5.50	NS	0.31	NS
6	101.74 ± 12.60	-0.48 ± 1.07	27	108.57 ± 12.52	-0.04 ± 0.99	51	6.83	*	0.44	*
7	91.63 ± 11.81	-0.47 ± 1.12	27	93.53 ± 8.02	-0.30 ± 0.77	47	1.90	NS	0.17	NS
8	88.80 ± 15.37	-0.54 ± 0.87	27	93.37 ± 7.82	-0.38 ± 0.71	46	4.57	NS	0.16	NS
9	92.42 ± 11.23	-0.71 ± 1.02	26	94.34 ± 7.10	-0.64 ± 0.81	42	1.92	NS	0.07	NS
10	93.41 ± 12.98	-0.67 ± 1.03	27	94.25 ± 11.17	-0.63 ± 0.90	38	0.84	NS	0.04	NS
11	98.11 ± 15.42	-0.72 ± 1.15	22	97.48 ± 11.59	-0.74 ± 0.92	31	-0.63	NS	-0.02	NS
12	100.98 ± 15.02	-0.82 ± 1.11	24	102.37 ± 14.77	-0.71 ± 1.08	27	1.39	NS	0.11	NS
13	98.62 ± 14.06	-0.79 ± 1.23	25	99.86 ± 13.23	-0.70 ± 1.01	26	1.24	NS	0.09	NS
14	102.19 ± 13.94	-0.88 ± 1.01	23	103.61 ± 16.84	-0.76 ± 1.23	21	1.42	NS	0.12	NS
15	104.65 ± 16.04	-0.78 ± 1.11	23	107.56 ± 13.87	-0.52 ± 0.96	16	2.91	NS	0.26	NS
ADULTO	116.00 ± 10.55	-0.54 ± 1.04	24	120.45 ± 10.18	-0.18 ± 0.76	11	4.45	NS	0.36	NS

Tabla 4.3.34: Evaluación del impacto de las medidas de optimización del cribado de HC en el CD/CI. (x ± DE) (* --> p < 0.05).

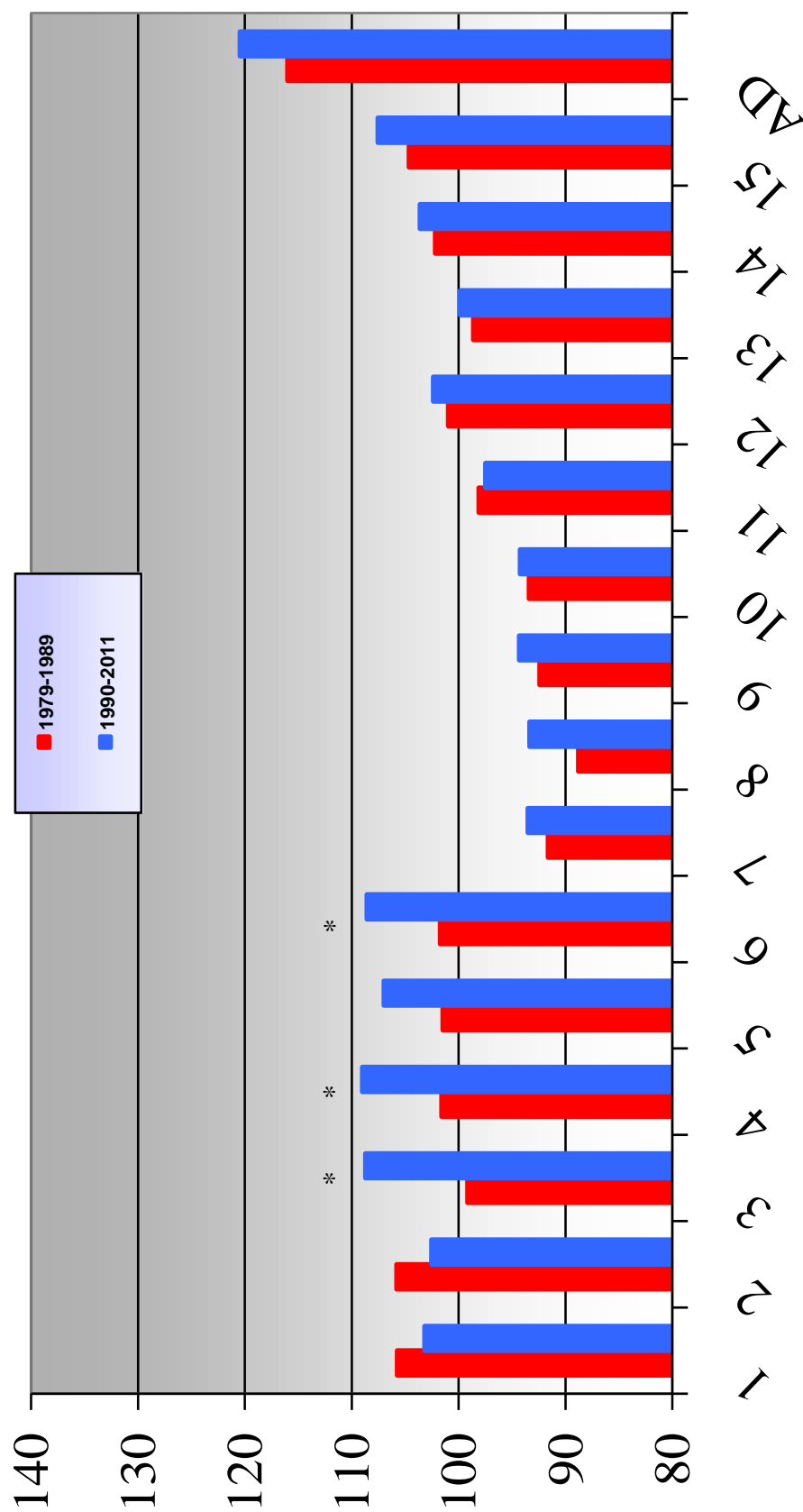


Figura 4.3.25: Evaluación del impacto de las medidas de optimización del cribado de HC en el CD/CI. (* --> $p < 0.05$)

B) COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS CASOS SEVEROS:

En la *Tabla 4.3.35* se presenta y compara el CI total, para cada edad cronológica, de únicamente los casos más severos (T4L inicial < 0.35 ng/dL) en los dos períodos referidos. De la misma forma que ocurría en el total de la muestra, a partir de los tres años existe una mejoría del CI total en los niños hipotiroideos del segundo período, pero en este caso las diferencias entre las puntuaciones resultan algo mayores, entre 4.77 y 11.80 puntos. Las diferencias aparecen estadísticamente significativas entre los 3-7 años y a los 8 y 9 años. En edades posteriores y en la edad adulta las diferencias son cada vez menores, sin ninguna significación estadística. En la *Figura 4.3.26* se representan estos resultados en gráficos de barra.

EDAD(años)	A) 1979-1989 (n: 20)			B) 1990-2011 (n: 20)			Diferencia B-A			
	Puntos	SDS	N	Puntos	SDS	n	Puntos	p	SDS	P
1	107.00 ± 10.83	-0.17 ± 1.07	9	108.56 ± 13.62	0.16 ± 1.50	16	1.56	NS	0.33	NS
2	104.80 ± 7.33	-0.15 ± 0.74	11	105.47 ± 9.21	0.16 ± 1.03	19	0.67	NS	0.31	NS
3	97.00 ± 13.28	-0.37 ± 0.99	14	108.80 ± 12.49	0.28 ± 1.20	15	11.80	*	0.65	*
4	99.40 ± 10.94	-0.57 ± 0.83	15	110.02 ± 11.03	0.28 ± 0.84	15	10.62	*	0.85	*
5	98.93 ± 11.23	-0.56 ± 0.95	14	105.50 ± 12.10	-0.01 ± 1.02	14	6.57	*	0.55	*
6	100.19 ± 13.41	-0.79 ± 1.14	16	109.33 ± 13.12	0.00 ± 1.08	15	9.14	*	0.79	*
7	87.75 ± 7.79	-0.83 ± 0.77	16	94.85 ± 8.62	-0.20 ± 0.71	13	7.10	*	0.63	*
8	90.25 ± 9.38	-0.61 ± 0.83	16	95.02 ± 6.07	-0.18 ± 0.52	13	4.77	NS	0.43	NS
9	91.73 ± 10.79	-0.92 ± 0.99	15	98.09 ± 10.42	-0.45 ± 0.97	11	6.36	*	0.47	*
10	90.19 ± 11.36	-0.99 ± 0.92	16	97.55 ± 12.33	-0.50 ± 0.90	11	7.36	*	0.49	*
11	97.07 ± 12.82	-0.86 ± 0.86	14	97.22 ± 12.63	-0.82 ± 0.77	9	0.15	NS	0.04	NS
12	100.98 ± 15.02	-0.97 ± 0.95	14	103.25 ± 10.74	-0.68 ± 0.77	8	2.27	NS	0.29	NS
13	98.13 ± 13.61	-0.84 ± 1.00	15	98.90 ± 13.82	-0.81 ± 0.99	10	0.77	NS	0.03	NS
14	101.67 ± 15.15	-0.91 ± 1.10	15	104.14 ± 12.92	-0.75 ± 0.90	7	2.47	NS	0.16	NS
15	104.64 ± 11.01	-0.75 ± 0.76	14	105.83 ± 12.81	-0.62 ± 0.97	6	1.19	NS	0.13	NS
ADULTO	116.07 ± 7.69	-0.62 ± 0.81	14	118.20 ± 8.92	-0.30 ± 0.57	5	2.13	NS	0.32	NS

Tabla 4.3.35: Impacto de las medidas de optimización del cribado de HC en el CD/CI en casos severos (x ± DE) (* --> p < 0.05).

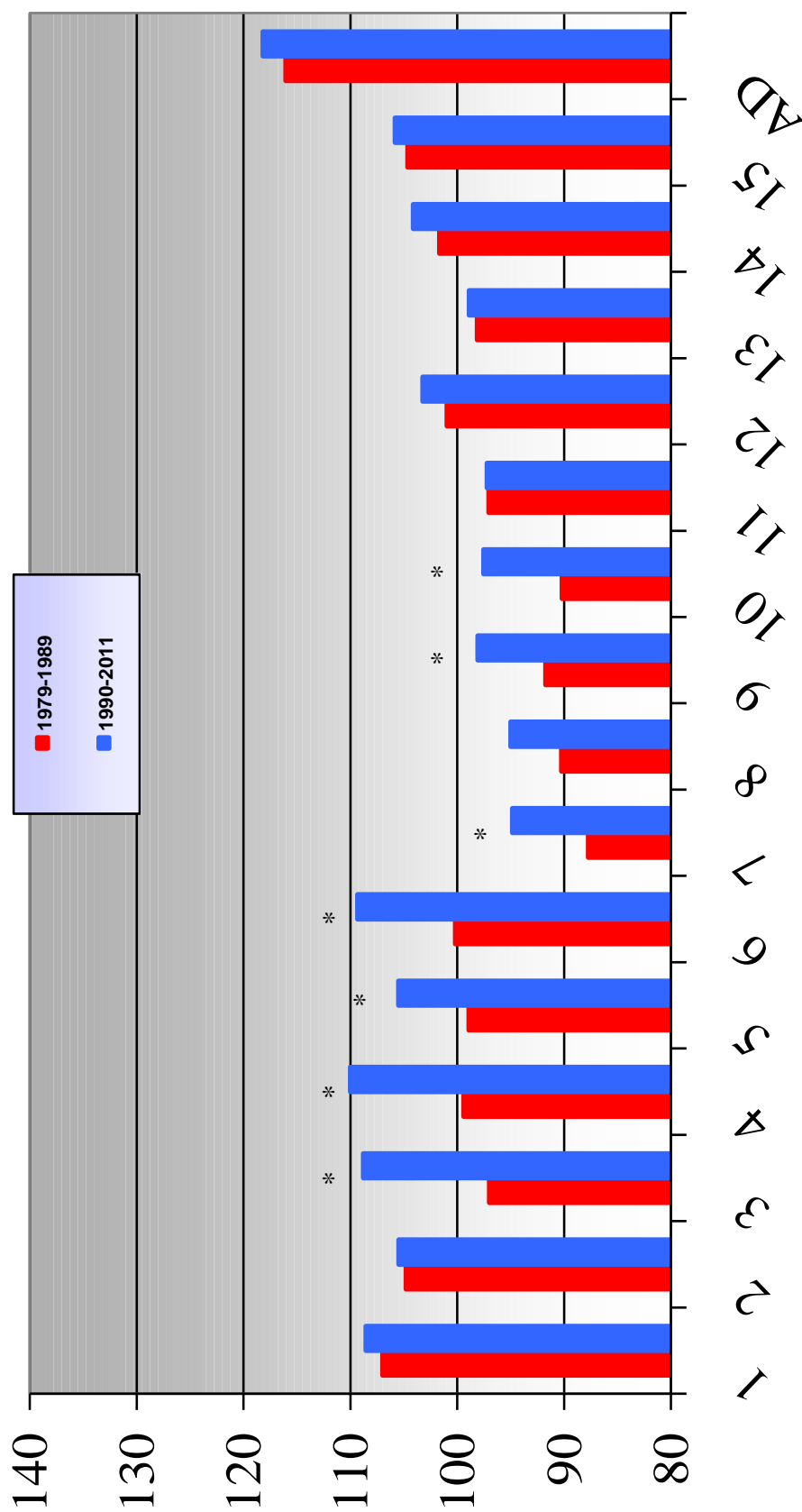


Figura 4.3.26: Impacto de las medidas de optimización del cribado de HC en el CD/CI en casos severos (* --> $p < 0.05$).

4.4 SITUACIÓN SOCIOLABORAL/PERSONAL EN EDAD ADULTA:

Se ha analizado el resultado de la encuesta en un total de 28 pacientes afectos de HCP. El 71.4% son mujeres (relación 2.5/1) y la *edad media* $27,8 \pm 4.6$ años (rango 20-37 años). Las DT son la *etiología* más prevalente con un 90%. El *CI medio* ha resultado en 117.4 ± 10.49 puntos. (SDS -0.42 ± 0.96)

Todos los pacientes realizan *seguimiento* con controles analíticos cada 6-12 meses. El 67.8% es controlado por el Endocrinólogo, el 25% por su médico de familia habitual, mientras que el 7.2% restante acude a ambos especialistas.

Respecto a la *situación familiar*, el 66.6% viven de forma independiente, aumentando hasta el 85 y 93% si tenemos en cuenta únicamente los mayores de 25 y 30 años respectivamente. El 67.5% de los pacientes tienen pareja y el 21% están casados. El 32% tiene al menos un hijo (9 pacientes), pero si analizamos aquellos mayores de 33 años, el porcentaje se eleva hasta casi el 90%, (8 del total de 9 pacientes) con una media de 1.6 hijos por persona.

La *situación laboral* también ha sido estudiada. En la actualidad el 67.8% tienen trabajo y el 14.2% están parados, siendo el resto estudiantes. Un apunte muy interesante es que el 71.4% de nuestros pacientes son económicamente independientes.

En la *Tabla 4.4.1* se exponen todos estos parámetros y se comparan con el estudio Andrea Prader. Existen diferencias significativas en el sexo, con un predominio de mujeres los casos de HCP. También aparecen diferencias significativas en la situación familiar, de forma que los individuos de nuestra muestra están más independizados, más casados y con más hijos que los del estudio de Andrea Prader.

	HCP n: 28. (%)	ANDREA PRADER n: 97. (%)	p
Edad Media (años)	27,8 ± 4.6	27,5 ± 1.4	NS
Sexo (V/M)	28.6/71.4	47.4/52.6	*
Económicamente independientes	71.4	80.4	NS
Trabajan	67.8	77.3	NS
Desempleados	14	22.7	NS
Cobran paro	-	50	
Viven en el domicilio familiar	33.3	57.7	*
Viven independizados	66.6	42.3	*
Casados	21	12.4	*
Tienen hijos	32	7.2	
Solteros con pareja	46.4	53.6	NS
Viven con la pareja	32.1	21.2	NS

Tabla 4.4.1: Estudio del estilo de vida de nuestros pacientes y la muestra de AP.

El *nivel de estudios* de los pacientes se representa en la *Figura 4.4.1*. El 53.4% ha alcanzado un nivel universitario o de grado superior. El 25% cursaron hasta estudios básicos (EGB, ESO). En la *Tabla 4.4.2* se comparan con el estudio de Andrea Prader y aparecen diferencias significativas, de manera que el porcentaje que no superan los estudios básicos es superior en el HCP que en la población general (25% vs 6.2%).

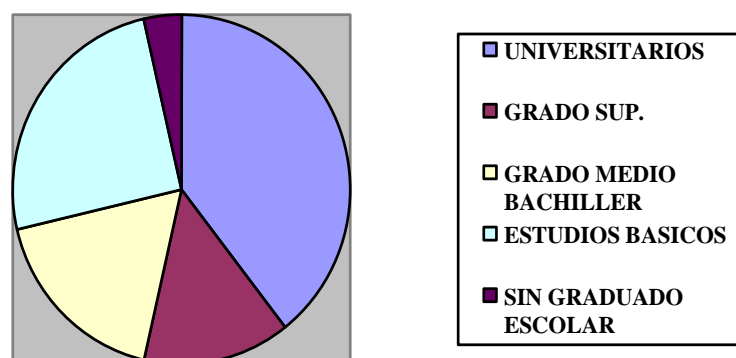


Figura 4.4.1: Nivel de estudios de los pacientes de nuestra muestra.

	HCP n: 28. (%)	ANDREA PRADER n: 97. (%)	p
UNIVERSITARIOS	39.2	45.4	NS
GRADO SUPERIOR	14.2	20.6	NS
GRADO MEDIO/BACHILLERATO	17.8	26.8	*
ESTUDIOS BÁSICOS (EGB, ESO)	25	6.2	*
SIN GRADUADO ESCOLAR	3.5	1	NS

Tabla 4.4.2: Nivel de estudios de nuestros pacientes y la muestra de Andrea Prader.

(* --> $p < 0.01$)

En la *Tabla 4.4.3* se analiza el grado de satisfacción que tienen nuestros pacientes sobre diferentes aspectos de su vida personal relacionados con el ámbito socioeconómico. Todos los apartados presentan una puntuación media en torno a los 9 puntos, excepto el ámbito laboral, que resulta algo menor. A su vez, se comparan los valores con los datos del estudio de Andrea Prader. Los resultados son muy similares y no presentan diferencias estadísticamente significativas.

	HCP n: 28. (%)	ANDREA PRADER n: 97. (%)	p
LABORAL	7.2 ± 1.6	6,8 ± 1,9	NS
FAMILIAR	9.4 ± 1.2	8,9 ± 1,1	NS
SALUD	8.9 ± 1.5	8,2 ± 1,3	NS
SOCIAL	9.0 ± 1.2	8,7 ± 1,2	NS
PAREJA	8.9 ± 1.8	9,1 ± 0,9	NS
SEXUAL	8.8 ± 1.9	8,8 ± 1,1	NS

Tabla 4.4.3: Resultado encuesta ámbitos socioeconómicos de nuestros pacientes y Andrea Prader. (Puntuación del 1 al 10, máximo 10 puntos)

Para finalizar este estudio del ámbito socioeconómico y familiar, nos ha parecido oportuno incluir algunos detalles sobre los progenitores de nuestros pacientes. En la *Tabla 4.4.4* se representa el *nivel de estudios y el CI de los padres y madres*. Existen diferencias significativas respecto a sus hijos. El 14.2% de las madres y el 17.8% de los padres alcanzan estudios superiores frente al 53.4% de sus hijos.

	<i>HCP</i>	<i>PADRES</i>	<i>MADRES</i>	<i>P</i>
UNIVERSITARIOS	39.2	7.1	10.7	*
GRADO SUPERIOR	14.2	10.7	3.5	*
GRADO MEDIO/BACHILLERATO	17.8	28.5	17.8	*
ESTUDIOS BÁSICOS (EGB, ESO)	25	53.5	67.8	*
SIN GRADUADO ESCOLAR	3.5	-	-	*
CI MEDIO	117.4 ± 10.4	107.1 ± 8.2	105.6 ± 7.9	*

Tabla 4.4.4: Nivel de estudios de nuestros pacientes y sus progenitores. (* --> $p < 0.01$)

En la *Tabla 4.4.5* se compara el nivel de estudios entre los progenitores de nuestra muestra y del estudio Andrea Prader sin apreciarse diferencias significativas.

	<i>PADRES</i>			<i>MADRES</i>		
	<i>HCP</i>	<i>AP</i>	<i>p</i>	<i>HCP</i>	<i>AP</i>	<i>p</i>
UNIVERSITARIOS	7.1	10.3	NS	10.7	5.2	NS
GRADO SUPERIOR	10.7	5.2	NS	3.5	1	NS
GRADO MEDIO/BACHILLERATO	28.5	20.6	*	17.8	19.6	NS
ESTUDIOS BÁSICOS (EGB, ESO)	53.5	62.9	*	67.8	74.2	NS
SIN GRADUADO ESCOLAR	-	1	NS	-	-	NS

Tabla 4.4.5: Nivel de estudios de los progenitores de nuestros pacientes y del estudio Andrea Prader. (* --> $p < 0.01$)

En la *Figura 4.4.2* se representa el nivel de estudios de la población general de Andrea Prader, los individuos con HCP y los padres de éstos últimos. La población de AP presenta mayor porcentaje de estudios superiores (universitarios y grado) que los individuos con HCP, y a su vez ambos superan a los padres de forma estadísticamente significativa. El fenómeno inverso sucede en los estudios básicos dónde los padres obtienen el mayor porcentaje, seguidos de nuestros casos y de los de AP, con significación estadística entre todos los grupos.

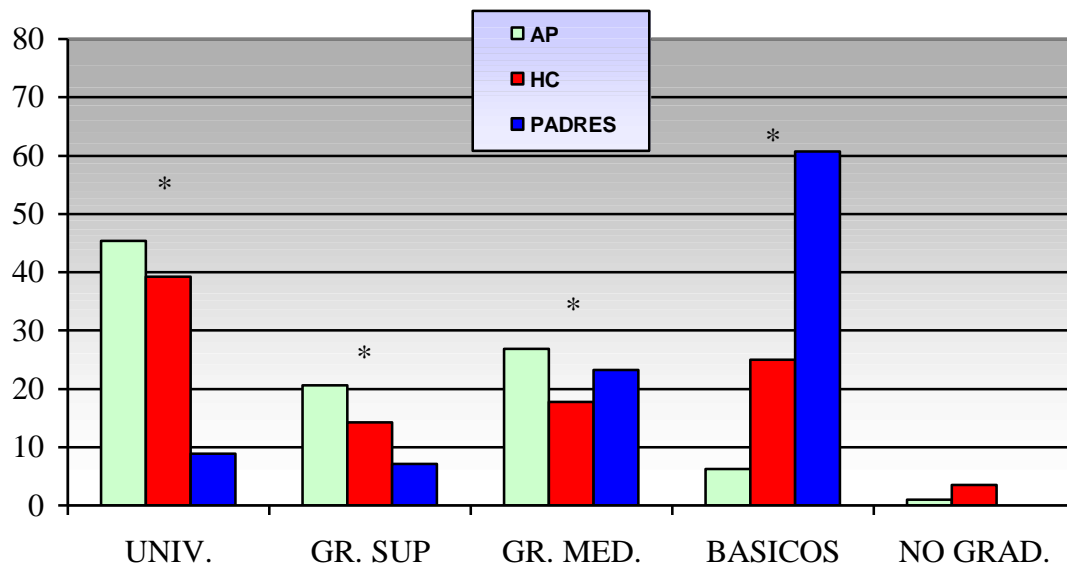


Figura 4.4.2: Nivel de estudios de nuestros pacientes, sus progenitores y los individuos del estudio Andrea Prader. (* --> $p < 0.01$)

5. DISCUSIÓN.

5. DISCUSIÓN.

Una vez presentados los resultados de nuestro estudio, se va a proceder a una breve discusión comparando los datos con otros trabajos nacionales e internacionales. En este apartado también se ha llevado a cabo una pequeña revisión/actualización de las principales controversias del cribado neonatal del HC que existen en la actualidad.

El esquema a seguir será el siguiente:

1. Aspectos epidemiológicos.

2. Etiología y duración del HC.

- a. HC transitorio.

3. Metodología del cribado.

- a. T4L Vs TSH.
- b. Punto de corte.

4. Dosis inicial de LT4.

5. Seguimiento longitudinal.

- a. Antropometría y Pubertad.
- b. Neurocognitivo.
- c. Situación sociolaboral y personal en la edad adulta.

5.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Entre Abril 1979 y Diciembre 2011 se han revisado un total de 115 casos, lo que supone una media de **3,5 casos por año**. Existe un predominio de **mujeres** (60,9%, relación 1,5/1) y de las formas **permanentes** (80,9%). La forma más frecuente, según localización y tamaño de la glándula son los **HC eutópicos** o con tiroides “in situ” (43.5%).

A partir del año 2006 se dispone de un registro fiable para calcular la incidencia de HCP. En la última década (2006-2015) se han diagnosticado 48 casos de HCP de los 94.892 niños cribados, de forma que la incidencia estimada en nuestro medio durante este período es **1:1976 RN vivos**.

Todos los datos de nuestro estudio son muy similares a los publicados en bibliografía nacional e internacional.

En **nuestro país** hemos querido destacar tres estudios con algunas diferencias, que suponen variaciones en la incidencia.

- o En *Barcelona*, entre 1986-1997, se estudiaron 360.651 RN y aparecieron 136 casos de HCP permanentes, lo que supone una incidencia de **1:3827 RN**. El 77.9 % pertenecían al sexo femenino (219).
- o En *Málaga*, entre 1978-2005, de un total de 360.651 RN estudiados se diagnosticaron 156 casos de HCP. La incidencia estimada es **1:2311 RN**. El 86% resultaron permanentes (220).
- o La revisión de los datos del cribado de la *Comunidad Autónoma de Madrid* presenta 764 casos de HCP, diagnosticados entre 1986-2009 de un total de

1.396.403 RN analizados. La incidencia es *1:1977 RN* y el 92% fueron permanentes (221).

A su vez, los datos obtenidos de la *AECNE* en el año 2013, reflejan una incidencia global desde sus inicios hasta ese mismo año de *1:2285 RN*. (5851 casos de un total de 13.373.304 RN analizados) (79).

En ***Europa*** existen grandes diferencias entre las distintas áreas geográficas tal y como representa *Loeber JG et al* en el año 2007 (100). La incidencia oscila desde *1:1333* en Grecia hasta *1:13.886* en Estonia, situándose España en un posición de elevada incidencia y prácticamente igual que nuestro estudio con *1:1924 RN*.

Trabajos más recientes de países europeos con una cultura sanitaria y programas de cribado de HCP similares al español, como UK, Holanda, Serbia, Italia o Francia (222-226), evidencian una incidencia entre *1:1700-1:3700 RN*. En la *Tabla 5.1* se puede observar la comparación de estas incidencias y su período de estudio. La incidencia varía según el tiempo analizado, siendo mayor en los períodos más recientes, lo que traduce el progresivo incremento de la misma, como luego se analizará con mayor detenimiento. El protocolo de cribado y el punto de corte de cada centro también resultan factores influyentes.

En ***Norteamérica*** también se observa incidencia similar a nuestro medio; en el año 2007 en cuatro regiones del Medio Oeste de los EEUU se cifra en *1:1836 RN* (227), mientras que en Québec (Canadá), cuna del cribado neonatal del HC, entre 1990-2009 la incidencia fue *1:2679 RN* (228).

Otras regiones como China (229) o Brasil (230) revelan igualmente incidencias muy parecidas, situándose en torno *1:2000 RN*. En el continente Oceánico se han reportado incidencias algo inferiores con *1:2800 RN* (231-232).

PROGRAMA	PERIODO	INCIDENCIA
UK (222)	2006-2007	1:1644
HOLANDA (223)	1981-2011	1:2670
ITALIA (224)	1987-2008	1:2429
FRANCIA (225)	1982-2012	1:3571
SERBIA (226)	1983-2013	1:3728
EEUU (227)	2007	1:1836
CANADA (228)	1990-2009	1:2679
CHINA (229)	2010-2012	1:2034
BRASIL (230)	2001-2010	1:2017
NUEVA ZELANDA (231)	1993-2010	1:2800
AUSTRALIA (232)	1981-1998	1:2828
AECNE (79)	INICIOS-2013	1:2285
HUMS	2006-2015	1:1976

Tabla 5.1: Incidencia mundial de HCP en los programas de cribado.

Respecto al **SEXO**, la mayoría de series de la bibliografía refieren un predominio del sexo femenino. La ratio acostumbra ser 2:1 para los HC permanentes (224, 232), incluso se ha identificado algo superior (2,4:1) en una revisión con agenesias y ectopias únicamente (233). También en nuestros pacientes existe mayor predominio del sexo femenino en las disgenesias (2,5/1 Vs 1/1 en eutópicos). En los últimos años, se ha demostrado que los HC transitorios no presentan este predominio femenino. Una revisión del año 2016 en Turquía, muestra la relación varón/mujer significativamente diferente al comparar HC permanente vs transitorio (1,5:1 Vs 0,6:1) (234). Trabajos italianos describen en las disgenesias una ratio 2:1, en los eutópicos permanentes 1:1,

mientras que para los transitorios resulta 0,5:1 (235). En un estudio escocés, en 224 RN con HC permanente la relación varón/mujer fue 2,2:1, mientras que en 88 casos de HC transitorio descendió hasta 1:1 (236). En nuestro trabajo se puede destacar un fenómeno similar, observando una relación 1,9:1 en HC permanentes y 1:1 en transitorios.

Antes de la aparición de los programas de cribado neonatal, se realizaba un diagnóstico clínico y la incidencia se situaba entre 1:7.000-10.000 RN (237). Los primeros estudios tras la puesta en marcha de la detección precoz, la cifraban en 1:3000-4000 RN (238). En los últimos años se ha observado un *incremento de esta incidencia*, tal y como reflejan múltiples trabajos recientes (101, 224, 226). La AECNE confirma este fenómeno en su última revisión ya que desde sus inicios hasta 1992 era de 1:2910, mientras que en el período más reciente de 1993-2013 se sitúa en 1:2072 RN (79). Nuestra propia experiencia también lo refleja al duplicar la incidencia de HCP, pasando de 1:4023 RN en el período 1979-1989, a 1:1976 entre 2006-2015. En la *Tabla 5.2* hemos representado esta evolución en diversos programas de cribado neonatal.

La *explicación* de este aumento de incidencia se debe a diversos factores. Las *modificaciones en los programas de cribado*, con la introducción de puntos de corte progresivamente más bajos para mejorar la sensibilidad es uno de los principales (228). Estas estrategias han conducido a la detección de un mayor número de formas leves, por lo general asociadas con un tiroides eutópico y de tamaño normal (239). Sin embargo, algunos trabajos también han demostrado un aumento de las formas permanentes y más graves. Un estudio francés revela en su programa de cribado un incremento anual del 5.1% en las formas eutópicas y del 2.1% en las formas más severas (TSH > 50) (225). A su vez, el INRICH (registro del cribado italiano) indica un incremento global del 58% en los últimos años (1998-2008), siendo del 38% exclusivamente de las formas permanentes (224). Otro de los factores que debe ser considerado son los *cambios*

demográficos. De hecho, las migraciones podrían tener influencia, porque cada etnia presenta diferente tasa de incidencia, con mayor susceptibilidad en los niños indios e hispanos (240). Por último, un cambio relevante en las sociedades modernas es el mayor número de *embarazos múltiples* y *partos prematuros*, principalmente como resultado de técnicas de reproducción asistida, que son factores de riesgo considerados para las disfunciones tiroideas neonatales y podrían ser parte responsable de este aumento (241-243).

En la mayoría de países y programas de cribado, se produce un importante incremento de la incidencia de HCP. Sin embargo en Canadá este fenómeno es menos acusado (1:2850 --> 1:2450). La menor tasa de nacimiento prematuros, una adecuada ingesta nutricional de yodo en la población canadiense y disminuir el punto de corte de TSH en el cribado únicamente en la segunda muestra (15 --> 5), manteniendo la primera en 15 mUI/mL podrían explicarlo (228).

PROGRAMA	1º PERIODO	2º PERIODO
ITALIA (224)	1987-1998 --> 1:3000	1999-2008 --> 1:1940
SERBIA (226)	1983-1987 --> 1:5943	2006-2013 --> 1:1872
EEUU (101)	1987 --> 1:4094	2002 --> 1:2372
CANADA (228)	1990-2000 --> 1:2850	2001-2009 --> 1:2450
AECNE (79)	INIC-1992 --> 1:2910	1993-2013 --> 1:2072
HUMS	1979-1989 --> 1:4023	2006-2015 --> 1:1976

Tabla 5.2: Evolución de la incidencia de HCP en los programas de cribado.

Shapira et al (102) han intentado esclarecer las **posibles causas** del aumento de incidencia de HC y las podemos distribuir en 2 grandes grupos:

❖ *Metodológicas:*

- Ausencia definición concreta de HC transitorio. La postulan como causa principal.
- Falta de consenso puntos de corte en el cribado.

❖ *Epidemiológicas:*

- Incremento factores de riesgo: étnicos, bajo peso, gestaciones múltiples.
- Escasa ingesta de yodo materna.
- Aparición de otros factores de riesgo desconocidos --> Epigenética.

No obstante, a pesar de los esfuerzos por encontrar una explicación real, existen **verdaderas dificultades** para aclarar las causas del incremento de los casos de HC, siendo las principales (228):

- Enfermedad con amplio espectro clínico que se presenta inicialmente sólo con la TSH elevada.
- Falta de consenso para diferenciar HC permanente Vs transitorio.
- Ausencia clasificaciones gammagráficas en estudios y por lo tanto no se definen las verdaderas etiologías.

A la vista del aumento de formas leves y potencialmente transitorias, se produce un debate sobre las consecuencias clínicas y económicas de las nuevas estrategias de cribado, sobre todo por el aumento de falsos positivos y los costes/beneficios relacionados con el diagnóstico y tratamiento precoz de estas formas leves. Además se añade que en la actualidad, no existen estudios neurocognitivos a largo plazo en estas formas leves o hipertirotropinemias. Por estos motivos, en los estudios más recientes se

debate si estas formas leves/moderadas precisan tratamiento con LT4 y si éste influiría sobre su desarrollo neurocognitivo, ya que de no ser así, el nuevo descenso de los puntos de corte de TSH como medida de optimización de los programas de cribado quedaría en duda. En cambio, el hallazgo de formas permanentes y más severas con TSH bajas en el papel de filtro apoya estas variaciones.

5.2 ETIOLOGÍA Y DURACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO.

Cuando se habla de etiología del HC resulta *difícil establecer una clasificación única*. El tamaño y la situación de la glándula tiroidea, así como la duración del HC deben ser tenidos en cuenta. Estos criterios nos han servido para dividir nuestra muestra. De esta forma, en función de la localización del tiroides, los *eutópicos* representan el grupo más frecuente con un 43,5% (seguidas de ectopias con un 33%), mientras que atendiendo a la duración, el 80% han resultado HC permanentes. Si optamos por una clasificación etiopatogénica clásica, las *disgenesias tiroideas* aparecen como el grupo mayor con un 58% del total de la muestra (72 % de los HC permanentes).

En la literatura médica, la *causa más frecuente* de HC permanente son las disgenesias tiroideas con un 85%, seguidas de las dishormonogénesis (106, 168). Las ectopias aparecen como el grupo principal, suponiendo hasta las 2/3 partes en algunas publicaciones (244, 245). Estudios recientes revelan porcentajes de disgenesias algo inferiores (entre 65 y 80% de los HC permanentes) y más cercanos a nuestra propia experiencia (58%); en todos ellos las ectopias también se muestran como la causa más prevalente (225, 228, 246).

Las **pruebas de imagen** suponen una herramienta más para diagnosticar la causa del hipotiroidismo. La mejor forma de establecer la etiología subyacente del HC es la gammagrafía tiroidea, que debe incluirse en el estudio inicial (150). Las últimas recomendaciones de la *ESPE* indican llevarla a cabo en los primeros siete días tras el inicio del tratamiento sustitutivo (106), aunque la situación ideal sucede en las Unidades de Seguimiento (Unidades de E-PED de Hospitales Terciarios) donde se realiza el mismo día que se comienza el tratamiento con LT4. La ecografía tiroidea es una técnica sencilla y rápida que ayuda en el diagnóstico. En la actualidad se aboga por un empleo combinado de las mismas para realizar un diagnóstico etiológico más preciso (157, 247). En nuestra experiencia, se ha realizado gammagrafía tiroidea como parte del estudio de confirmación del HC en un 80%, mientras que la ecografía se ha llevado a cabo en el 87% de los pacientes. La concordancia entre ellas ha sido del 72.1%. Un 20% son casos antiguos en los que la gammagrafía se indicó en la reevaluación diagnóstica.

El valor sérico inicial de **TG** también resulta útil para demostrar la etiología del HC. Esta proteína específica del tiroides se considera el mejor método para revelar la presencia de tejido tiroideo. En nuestro estudio se observan diferencias significativas con un valor mucho menor, prácticamente indetectable, en las agenesias (RIC: 0-1.48) que en el resto (ectopias: 55-167, eutópicos: 18.9-202.2). En los inicios del cribado neonatal, *Czernichow et al.* encontraron una concordancia completa entre una TG indetectable y la ausencia de captación de Tecnecio en la gammagrafía tiroidea de 6 pacientes con HC, proponiendo la TG como ayuda para clarificar la etiología, en particular para la distinción entre agenesia y ectopia (248). *Djemli et al.* reevaluaron la contribución del valor de TG en 31 pacientes con disgenesia y sugirieron incluirla en el estudio inicial de HC, de forma que si el nivel es indetectable, se podría evitar la gammagrafía (249). Esta propuesta es únicamente válida para distinguir las disgenesias

(agenesia Vs ectopia), pero no las DH. Recientemente, *Beltrao et al* han reevaluado 38 pacientes a los 3 años, tras 4 semanas sin LT4, mediante TG y pruebas de imagen (eco y gamma). En los resultados han encontrado discrepancias en 5 pacientes, que se diagnosticaron de agenesia en ecografía y al realizar la gammagrafía apareció un tiroides ectópico. Sin embargo existen diferencias notables en los valores de TG entre agenesias y ectopias (medianas: 4.7 Vs 28.4 mcg/L). Por este motivo concluyen que el uso combinado de la ecografía tiroidea y el nivel de TG sérica podría ser suficiente para establecer la etiología, limitando así el uso de la gammagrafía y reservándola para casos excepcionales (250). Las recomendaciones actuales de las guías y protocolos siguen indicando el empleo conjunto de TG + ecografía + gammagrafía tiroidea en el estudio de confirmación (106).

Para terminar este apartado nos gustaría debatir acerca de la ***duración del HC***, tema de gran controversia en los últimos años. Una de las líneas de mejora del cribado neonatal del HC, es encontrar una definición precisa y homogénea para las formas transitorias, con el objetivo de clasificarlas correctamente y aclarar el impacto que están motivando sobre la incidencia en las últimas décadas.

El **HC TRANSITORIO** es una alteración tiroidea heterogénea, con una definición variable y difícil de precisar. En 2006, la AAP lo describe como un valor alterado en las pruebas de cribado (T4L baja y/ó TSH elevada), debido a alguna de sus causas conocidas (las recordamos en próximas líneas), que se normaliza en suero en los primeros 1 ó 2 meses de vida (133). Este concepto implica que el diagnóstico definitivo de HC transitorio puede lograrse en los primeros dos meses, tiempo en el que las causas que lo suscitan se resuelven generalmente. Aquí surge la primera controversia porque numerosos estudios consideran el seguimiento longitudinal y la reevaluación diagnóstica puntos claves para definir la duración del hipotiroidismo (106, 234, 235,

252). De esta manera, al contrario que apuntaba la AAP, el diagnóstico definitivo no se alcanza en las primeras semanas de vida, sino con la evolución. En nuestro trabajo se han considerado el criterio evolutivo y la reevaluación diagnóstica como puntos claves para definir un HC transitorio.

Otra de las cuestiones importantes para precisar el HC transitorio es distinguirlo de los *falsos positivos en el cribado*, considerados como un resultado alterado en la primera muestra con una segunda determinación normal, y de otras situaciones como la *hipotiroxinemia del prematuro* o la *hipertirotropinemia*. La **hipertirotropinemia** se caracteriza por la aparición de concentraciones de TSH moderadamente elevadas con T4 total y libre normales. En líneas generales, la duración de este trastorno varía desde unos días hasta varios meses y es una situación transitoria, sin embargo en ocasiones se mantiene y la reevaluación diagnóstica termina aclarando su duración. La etiología de la hipertirotropinemia transitoria es heterogénea e incluye la maduración retardada del eje hipotálamo-hipófisis, el aumento de respuesta de la TSH a la TRH, la presencia de anticuerpos antitiroideos, anomalías en la morfología del tiroides, alteraciones genéticas o puede ser consecuencia de un exceso de yodo o de su deficiencia (253). De todas formas, la causa suele ser desconocida en la mayoría de los casos (hipertirotropinemia transitoria idiopática). Algunas de estas etiologías se solapan con las causas reconocidas de HC transitorio, mientras que otras representan causas de HC permanente. Por todo esto, se puede hablar de un continuum y estar ante una misma alteración tiroidea con expresividad variable. Dada la naturaleza transitoria de la mayoría de casos de hipertirotropinemia, existe controversia sobre el inicio de tratamiento con LT4. En general, los niños no precisan tratamiento, pero deben ser seguidos en su evolución para poder excluir un hipotiroidismo primario. Sin embargo, algunos casos con valores de TSH persistentemente elevados pueden requerir tratamiento. En este último supuesto,

una vez comenzado el tratamiento con LT4, se recomienda mantener la terapia hasta aproximadamente los 3 años de edad para distinguir una forma transitoria de un HC permanente (253).

La *incidencia de HC transitorio* en Europa es muy variable, en diferentes estudios oscila desde el 15 al 36% (220, 222, 254). Un fenómeno similar sucede en EEUU, *Parks et al* describen gran variabilidad en la incidencia de diferentes Estados (global 14%) y lo atribuyen a la falta de consenso en la definición de las formas transitorias de HC, sobre todo por la dificultad para el seguimiento de los pacientes en sus programas de cribado (238). Los trabajos más recientes han intentado estimar la incidencia de este HC transitorio en las formas con glándula eutópica y se ha observado mayor unanimidad, entre el 35 al 38% (183, 256, 257).

Tal y como hemos comentado, existen *causas identificables de HC transitorio* y se podrían englobar en cuatro grupos (255):

- Transferencia transplacentaria de anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH (TRBAbs).
- Fármacos antitiroideos y tratamiento del hipertiroidismo materno.
- Yododeficiencia.
- Exceso de yodo: uso de antisépticos o contrastes radiológicos, dieta con exceso de yodo o fármacos como la amiodarona.
- Algunas formas de dishormonogénesis por mutaciones en DUOX2 o DUOX2A2 también son causa de HC transitorio.

Las causas anteriores, fácilmente reconocibles, suponen un porcentaje pequeño dentro del total de HC transitorios y se resuelven en su mayor parte dentro del primer año de vida. La revisión de nuestra casuística refleja dos casos en los que se comenzó el

tratamiento y fue suspendido en el primer año de vida sin necesidad de reevaluación diagnóstica; se trata de dos hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmune y suponen el 1.73% del total, porcentaje similar a otras series norteamericanas (80). Sin embargo, cuando se excluyen estos grupos, sigue apareciendo un subgrupo de niños con HC y glándula eutópica con heterogeneidad clínica y bioquímica. En tales casos, tras el estudio de confirmación positivo se inicia el tratamiento con LT4 y se mantiene un seguimiento longitudinal. La interrupción de LT4 en la reevaluación diagnóstica es la que revela las formas transitorias del hipotiroidismo. Por lo tanto, aproximadamente un tercio de los niños diagnosticados de HC mediante el cribado en los que se comienza tratamiento con LT4, no lo necesitarán de forma permanente. En este sentido, la detección precoz de marcadores de HC transitorio podría ser útil.

Por lo tanto, el factor realmente crucial para distinguir un HC transitorio de uno permanente es la *reevaluación diagnóstica*. Vamos a analizar una serie de cuestiones relacionadas con ella; nos preguntaremos cuándo, cómo y a quién se realiza y explicaremos la interpretación de los resultados.

- ¿Cuándo? --> Las últimas recomendaciones indican realizar la reevaluación diagnóstica a los 3 años de vida (106). En algún trabajo la media de edad es 23.5 meses (6-66 meses) por lo que podría adelantarse a los 2 años de vida (257). En esta línea publica el grupo Italiano, indicando la posibilidad de una reevaluación precoz si analizamos y comparamos la dosis necesaria de LT4 durante los dos primeros años de vida. Dosis LT4 > 4,9 µg/Kg/día en el primer año ó > 4,27 µg/Kg/día a los 2 años son altamente sugestivas de HC permanente, con independencia de la ecografía de la glándula; por contra dosis LT4 < 1,7 µg/Kg/día en primer año o < 1,45 µg/Kg/día a los 2 años son indicativas de HC transitorio, al menos en casos con tiroides eutópico. Además,

incrementos constantes en las necesidades de LT4 implica mayor riesgo de HC permanente, mientras que dosis estables apuntan a un HC transitorio (256).

- ¿Cómo? --> En todas las guías y protocolos se explica llevarla a cabo suspendiendo el tratamiento con LT4 durante un período de tiempo. A continuación se analizan los valores hormonales de TSH/T4L para decidir si se reinicia o se suspende LT4 definitivamente. El tiempo aconsejado para retirar el tratamiento oscila entre 4 y 6 semanas, según diferentes publicaciones (106, 183, 257). Un estudio canadiense, algo más antiguo, concluyó que 3 semanas de suspensión de LT4 resultaban suficientes para confirmar la permanencia del hipotiroidismo (258). Por contra, en un trabajo de China con 157 pacientes, el 25% mantenían elevada la TSH al mes sin LT4, el 4% a los 2 meses y menos del 1% a los 10 meses. De esta forma, aconsejan 2-3 meses como intervalo óptimo de interrupción del tratamiento con LT4 (259). No existe ninguna duda, que la suspensión de LT4 y su influencia sobre los valores hormonales es el punto clave de la reevaluación diagnóstica. Sin embargo, *Rabbiosi et al* también recomiendan realizar en este momento pruebas de imagen, así como analizar otros factores de riesgo que nos orienten acerca de la permanencia del HC. Estos autores apuntan como principales factores de riesgo para que el HC resulte permanente los siguientes (183):

- Prematuridad.
- Antecedentes de bocio ó nódulos en familiares de primer grado.
- Tiroides hipoplásico al diagnóstico (< 5 mm).
- Tiroides hiperplásico en la reevaluación.
- Altas dosis LT4 en la reevaluación (> 2 µg/Kg/día).

A su vez recomiendan incluir el test con descarga de perclorato para descartar un defecto de organificación (30% detectado en su población) y estudiar los genes DUOX y DUOXA.

- ¿A quién? --> A todos los casos, excepto ectopias y agenesias verdaderas, (TG indetectable) consideradas como HCP permanente desde el nacimiento. No debe realizarse tampoco en DH confirmadas genéticamente.
- ¿Cómo se interpreta? --> Este punto resulta controvertido, aunque las últimas recomendaciones de la ESPE sugieren que un valor de TSH ≥ 10 mU/L, tras la suspensión del tratamiento, es altamente sugestivo de HC permanente (106). Resulta muy interesante la clasificación que realiza el grupo Italiano tras la reevaluación, pues es muy similar a la que empleamos en nuestro grupo (183):
 - TSH > 10 mU/L --> *HC permanente* --> Reiniciar LT4.
 - TSH 5-10 mU/L --> *Hipertirotropinemia persistente* --> Individualizar reinicio LT4 (AF, alteración ecográfica, nivel T4L...)
 - TSH < 5 mU/L --> *HC transitorio* --> Suspender LT4. (necesario mantener niveles de TSH normales durante un año de seguimiento)

En **nuestro trabajo** se ha realizado la reevaluación diagnóstica a la mitad de los pacientes aproximadamente. En las formas eutópicas se realizó en el 82% de los casos; en este grupo no se llevó a cabo en algún caso (n: 9) porque precisaron incrementos constantes de las necesidades de LT4. La edad media resulta 35.2 ± 7.68 meses y se ha suspendido LT4 6 semanas, muy similar por lo tanto a la mayoría de trabajos revisados. Los resultados se han interpretado siguiendo el modelo italiano de *Rabbiosi*, clasificando a los pacientes según los niveles de TSH en HC permanente, Hipertirotropinemia persistente (HTP) o HC transitorio (67.2% Vs 9.8% Vs 22.9%

respectivamente). Por lo tanto, para definir el HC transitorio se ha empleado el criterio longitudinal y hasta los 3 años o más (en 3 casos de HTP precisamos una segunda reevaluación) no se alcanza el diagnóstico definitivo. Con estos criterios, el *porcentaje total de HC transitorio de nuestra muestra es del 20%* y se sitúa en el punto medio de los estudios revisados. En un trabajo del Reino Unido hemos encontrado un fenómeno reseñable. La incidencia de HC transitorio resulta del 36% cuando el punto de corte de TSH en el cribado es de 6 mUI/mL, mientras que al incrementarlo a 10 mUI/mL, la incidencia desciende al 22%, prácticamente igual que en nuestra experiencia (222). *Nuestro porcentaje de HC transitorio en los casos de glándula eutópica* (14 casos con TSH < 5 en la reevaluación y 2 casos con LT4 suspendida sin necesidad de reevaluación) *es del 32%*, en la línea de las últimas publicaciones (256, 257).

El HC transitorio es una condición muy compleja con una definición todavía por consensuar. Los mecanismos epigenéticos pueden estar implicados en las formas de HC transitorio con tiroides eutópico y campañas como la yodoprofilaxis en gestantes podría reducir este número de pacientes. Son necesarios más estudios longitudinales y prospectivos para aclarar la relación de posibles factores de riesgo y clasificar correctamente a estos pacientes.

5.3 METODOLOGÍA DEL CRIBADO.

El procedimiento del cribado neonatal del HC ha sido, es y será motivo de controversia. El debate existe tanto en la determinación hormonal inicial (T4 Vs TSH VS ambas) como en el momento de recogida de la muestra; últimamente también se discute si una muestra única en papel de filtro es suficiente en todos los casos. Por estos

motivos, la metodología es diferente en cada programa de cribado y resulta más difícil establecer conclusiones.

En nuestro laboratorio se ha analizado, ya desde los inicios (año 1979), y se analiza la *TSH en papel de filtro entre los 2 y 5 días de vida* y si el resultado es normal se considera negativo sin precisar otras muestras. Con esta metodología los resultados obtenidos se asemejan en todos los sentidos a la mayoría de trabajos de la literatura médica

El *debate entre TSH y T4* en papel de filtro está presente desde los inicios del desarrollo de los programas de cribado. *Dussault et al.* emplearon una estrategia con T4, que detectó 7 casos de HC entre unos 47.000 RN examinados en Quebec (116). Al mismo tiempo *Klein y Foley*, aplicaron una prueba con TSH, detectando 5 pacientes con HC de entre 32.000 RN en Pittsburgh, PA, EE.UU (260). Inicialmente, la mayoría de programas en Norteamérica, alguno en Europa y los de Australia, Nueva Zelanda e Israel realizaban una determinación primaria de T4, seguida de la medición de TSH en neonatos con T4 inferior a un límite seleccionado, por lo general < percentil 10 (261, 262). Mientras tanto, la mayoría de programas en Europa y Japón usaban el valor inicial de TSH como estrategia (122, 263, 264). Con el paso del tiempo se ha demostrado que ambos métodos son válidos y detectan una incidencia similar para el HC primario. Sin embargo, las diferencias entre las dos estrategias surgen a la hora del diagnóstico precoz de otro tipo de trastornos tiroideos, como el HC central, el HC “subclínico” (con valores normales de T4L) y los casos de “elevación tardía de TSH”.

En los últimos años se ha producido un cambio en la estrategia de los programas de cribado en Norteamérica y Australia, sustituyendo la determinación inicial de T4 por la de TSH. En EEUU por ejemplo, se ha comparado la situación de los 50 estados,

Puerto Rico e Islas Vírgenes entre 1998 y 2008 observándose un incremento de la determinación aislada de TSH y el método simultáneo con T4 +TSH (265) (*Tabla 5.3*):

	<i>T4</i>	<i>TSH</i>	<i>T4 + TSH</i>
<i>1998</i>	39	10	3
<i>2008</i>	26	17	9

Tabla 5.3: Comparación metodología cribado neonatal HC en EEUU (265).

Para este cambio se han encontrado tres posibles explicaciones:

- El objetivo principal del programa de cribado de hipotiroidismo es detectar el HC primario.
- Las sociedades científicas han indicado la determinación primaria de TSH como el test más sensible para el diagnóstico de HC primario (106).
- La implementación de los métodos bioquímicos en la determinación de TSH.

De esta forma, a pesar de algunas excepciones notables en EEUU y Países Bajos, la mayoría de los programas de cribado usan como método inicial la determinación aislada de TSH (146). En España se emplea en 16 de los 18 centros de cribado, entre los que se incluye el nuestro.

El programa de cribado de Holanda merece la pena ser comentado. En el período 1981-1994, se determinaba en papel de filtro T4 y TSH de forma combinada y, a partir de 1995, se añadió la TG al protocolo. Antes de 1995, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron del 94%, 99,51% y 6%, respectivamente. A partir de 1995 estos porcentajes se situaron en 98%, 99,85% y 21%. La incidencia global de HC fue de 1:2670 (223). La AAP postuló este método combinado en el año 2006 como el

método ideal (133). En España se utiliza en País Vasco (se ha adherido Navarra desde finales 2016) y Asturias.

Otra de las cuestiones a tener en cuenta es el *momento para realizar el cribado*. En la mayor parte, como en nuestro caso, se recoge la muestra a las 48-72 horas y sólo es necesario un punto de corte de TSH. Sin embargo, en los centros maternos cada vez es más frecuente el alta precoz del RN, entre las 24 y 48 horas e incluso antes. En caso de realizarse el cribado en las primeras 48 horas de vida, hay que tener en cuenta la elevación fisiológica de los niveles de TSH. Lo recomendable sería obtener unos puntos de corte de TSH ajustados a la edad, para evitar falsos positivos y elevados índices de rellamada en el programa. El cribado del estado de Oregón (EEUU) representa un ejemplo, ya que el 90% de las muestras de cribado se recogen en las primeras 48 horas de vida y en caso de mantener un único punto de corte de TSH, aparecerían un gran número de falsos positivos. En este programa, han establecido como punto de corte de TSH la media + 3 DE en cada intervalo de edad: 103 mUI/L para aquéllos recogidos entre las 0 y 11 horas de vida, 40 mUI/L entre las 12 y 23 h, 32 mUI/L entre el 24 y 48 h, 30 mUI/L entre el 49 y 96 h y 7 mUI/L entre los 5 y 7 días (*datos programa Oregon 2009, no publicados*).

En nuestra experiencia, el cribado se realiza de forma rutinaria en una única ocasión, mientras que determinados grupos de RN (prematuros y gemelares entre otros) se someten a una segunda prueba entre la segunda y la tercera semana de vida. En nuestra muestra no se ha detectado ningún HC permanente en esta segunda determinación. En algunas partes de EEUU se lleva a cabo una *segunda prueba de rutina* entre la primera y tercera semana de vida a todos los RN. Los datos del “National Newborn Screening and Genetics Resource Center” en 2010 indicaban que en el 25% de los RN estadounidenses se realizaba una segunda prueba de cribado de

forma habitual. Los estudios reflejan que esta segunda determinación diagnóstica aproximadamente el 10% de los casos y suelen mostrar hipotiroidismos eutópicos más leves (265-267), aunque algunos de ellos resultan permanentes (268). El objetivo de esta segunda muestra es detectar los casos que pudieran escapar a una determinación precoz. Una publicación reciente indica los RN que deben ser considerados de riesgo, ya que podrían resultar falsos negativos en una primera muestra a la edad habitual (2-5 días). Según los autores, se debe prestar especial atención a los RN prematuros y de muy bajo peso para la EG, aquéllos gravemente enfermos y con complicaciones perinatales, los gemelos por la posibilidad de transfusión y por último determinadas etnias. En estos supuestos debería realizarse una segunda prueba de cribado o si se quiere una muestra única, realizar las modificaciones oportunas en los algoritmos y en la metodología para no tener falsos negativos y dejar de diagnosticar casos de HC (269). En la región Italiana de Lombardía, se realiza desde el año 2007 una segunda determinación del cribado en estos grupos de riesgo. *Vigone et al* publicaron en *The Journal of Pediatrics* en 2014 un grupo de 24 RN prematuros (< 33 semanas de EG) con HC diagnosticados mediante el cribado. El 73.9% se detectaron en la segunda muestra con un punto de corte de TSH de 5 mUI/L. En este estudio resulta destacable que las pruebas de imagen revelaron 2 hemiagenesias y 1 agenesia, siendo el resto tiroides eutópico. Además en la reevaluación 5 pacientes han terminado como HC permanentes, de ahí la importancia de esta segunda prueba (268).

Para finalizar este apartado de metodología se debate sobre lo que consideramos el punto más controvertido y que ha generado y genera más debate, ***el punto de corte de TSH en el cribado***. La detección precoz del HC en el cribado neonatal ha supuesto uno de los mayores éxitos en la medicina del siglo XX. La intención de optimizar el programa e implementar la detección precoz ha llevado al descenso del punto de corte

de TSH para evitar pérdidas de casos. En los inicios se situaba en 50 mUI/L y hoy en día se debate disminuirlo hasta 5-6 mUI/L. Muchas veces intentar mejorar “demasiado” conlleva riesgos, por eso el principal inconveniente de este descenso del punto de corte es el incremento de falsos positivos (hipertirotropinemias) y de casos más leves con dudosa necesidad de tratamiento sustitutivo con LT4. *Krude y Blankenstein* resultan muy críticos con estas modificaciones e inciden en el impacto a nivel mundial que podría suponer el descenso del punto de corte a 5 mUI/L. Los autores afirman que cientos de millones de RN son objeto de cribado de HC en todo el mundo cada año y esta pauta implicaría la duplicación de la tasa de falsos positivos afectando por los tanto a decenas de miles de familias (270).

En la actualidad existe una falta de consenso en el punto de corte, pero el valor habitual se sitúa sobre los 10 mUI/L (77). En España todos los centros de detección utilizamos este valor de 10 mUI/L, aunque en algunas comunidades se ha empezado a disminuir a 7 mUI/L (79). La mayoría de programas de cribado, incluido nuestro laboratorio, emplean un único punto de corte de TSH considerando todos los RN por debajo del punto de corte negativos. Otros optan por dos puntos de corte: un corte estándar (25 mUI/L), y un segundo más bajo que definen como grupo de "bajo riesgo" para HC (6 mUI/L) y que precisarán seguimiento clínico-analítico (271). En la literatura médica, se han hallado diversos estudios en Europa que estudian el impacto que supone el descenso del punto de corte. En Grecia, el descenso de la TSH de 20 a 10 ha implicado la detección de 56 casos de HC dentro del total de 200 pacientes diagnosticados entre 2000 y 2002, con un incremento de 10 veces de la tasa de rellamada (272). En nuestro trabajo, el descenso de TSH en el año 1995 de 20 a 10 ha supuesto un incremento de 2,5 a 4,5 casos por año; dentro de este aumento los HC eutópicos pasan del 17% al 60% y los HC transitorios duplican su porcentaje (del 11 al

20%). En otros trabajos británicos todavía han descendido más el punto de corte en los últimos años. En Escocia los valores por debajo de 8 mUI/mL se consideran normales, entre 8 y 25 se repite la muestra y por encima de 25 se remite a un centro especializado (273). Otros dos estudios en Newcastle y Londres refieren un punto de corte inferior, en 6 mUI/L. *Korada et al* estudiaron 67 RN entre 2005 y 2007 que presentaban una TSH en el cribado entre 6 y 10 mUI/L. En 5 casos la TSH se mantuvo por encima de 6 mUI/L en una segunda muestra y 2 de ellos se han diagnosticado de HC permanente y continúan tratamiento con LT4. Los autores defienden que esta medida aumentaría el número de positivos en el cribado en un 126%, pero en números absolutos sería un 0,22% del total de niños evaluados, valor relativamente pequeño y justificable por la importancia de un tratamiento precoz del HC para evitar el retraso mental (274). *Langham et al* obtuvieron, entre 2006 y 2007, 44 casos borderline (entre 6 y 10 mUI/L) que no habrían sido detectados con la metodología habitual. En 29 pacientes se comenzó tratamiento con LT4 y en 15 de estos se ha mantenido a los 3 años de edad, resultando HC permanentes. Todos los casos presentan un tiroides eutópico y 4 de los HC permanentes eran prematuros < 37 semanas de EG (222).

En nuestro trabajo el punto de corte ha ido descendiendo desde los 25 mUI/L en los inicios (año 1979-1990) a los 20 mUI/L (1991-1995) y posteriormente a los 10 mUI/L (1996-actualidad). Estas variaciones han ido modificando de forma considerable tanto en la etiología como la gravedad del HC. Si comparamos estos tres períodos podemos observar como el porcentaje de HC con glándula eutópica se cuatriplica (15% --> 60 %) y los parámetros del estudio de confirmación también varían notablemente: TSH de 146,5 a 60,8 mUI/L, T4L de 0,27 a 0,89 ng/dL, el índice clínico de Letarte de 5 a 1.5 puntos y la superficie de osificación de rodillas de 5,59 a 26,50 mm³. De esta

forma, al igual que en el resto de trabajos, en nuestro programa cada vez se detectan formas más leves de HC, con predominio de las formas eutópicas.

Un aspecto novedoso en el punto de corte de TSH lo presenta el grupo del *Dr. Colón* en Santiago de Compostela (275). Ellos establecen una metodología para tener en cuenta la variabilidad intradía e interdía de los valores de TSH, que les ha permitido en casi 10 años de seguimiento (2004-2014), diagnosticar 4 casos de HC que probablemente no habría sido posible detectar con un punto de corte fijo en 10 mIU/L. En total han sido diagnosticados 26 casos de hipertirotropinemias transitorias y 88 de HC, con 1 falso positivo únicamente. El cálculo dinámico del punto de corte, gracias al registro sistemático y diario de una serie de datos que reflejen la calidad del calibrado y el desvío de los controles certificados, permiten minimizar las variaciones no contempladas en la rutina habitual, como son las oscilaciones de temperatura, el empleo de diferentes troqueladoras de muestras o el cambio de operador encargado de la realización del análisis. Los autores concluyen que el cálculo de un punto de corte diario, permite establecer una mejor calidad en los resultados del cribado neonatal, al poder contemplar las posibles incidencias del ensayo en su realización diaria, así como la detección de posibles lotes que reflejan resultados con una homogeneidad diferente a la esperada.

Por todo lo expuesto, se antoja fundamental el seguimiento a largo plazo de estos casos borderline detectados con el descenso del punto de corte del cribado. Los estudios deberían incluir pacientes tratados y no tratados y comparar su desarrollo antropométrico y neurocognitivo. Además, tampoco se tiene que olvidar la angustia familiar y visitas médicas que ocasionan un resultado positivo en la prueba de cribado, así como los riesgos derivados del sobretratamiento.

5.4 TRATAMIENTO CON LT4.

El diagnóstico y tratamiento precoz del HC son factores pronósticos de capital importancia para conseguir un desarrollo neurocognitivo normal. En este sentido, la elección de la dosis inicial de LT4 es fundamental, resultando tema de gran controversia en la literatura médica. Esta dosis inicial se ha ido incrementando a lo largo de los años, para encontrar la dosis óptima, con el objetivo de normalizar el nivel de T4L lo antes posible. Las *últimas recomendaciones* de la AAP (2006) y la ESPE (2014) indican comenzar con una dosis alta de 10-15 µg/Kg/día para conseguir la normalización precoz de los parámetros bioquímicos: T4L en las primeras 2 semanas y TSH en el primer mes de vida (106, 133). *Bakker et al* observaron que las dosis altas LT4 (50 µg/día ó 12-15 µg/Kg/día) conseguían normalizar los niveles séricos de T4L y TSH en 2-3 días y 2-3 semanas respectivamente (276).

La *dosis media inicial* de nuestros pacientes es 11.07 ± 3.01 µg/Kg/día, dentro de los parámetros recomendados por las guías. En una revisión del año 2015 en Bruselas encontramos una muestra muy similar a la de nuestro estudio, con 139 casos de HC entre los años 1978-2014 y una dosis media inicial de LT4 prácticamente idéntica, 11.4 µg/Kg/día (246). Estos autores no encontraron diferencias entre los *grupos etiológicos*: 12.1 µg/Kg/día en las ectopias, 11.7 µg/Kg/día en las agenesias y 11.08 µg/Kg/día en los eutópicos. Asimismo, nosotros tampoco hemos encontrado diferencias, siendo también el grupo de ectopias el que recibe la dosis mayor (11.74 µg/Kg/día) Por contra, *Mathai et al* defienden que la etiología es un factor importante a la hora de seleccionar la dosis inicial de LT4 e indicaban comenzar con 10, 12 y 15 µg/Kg/día para las DH, ectopias y agenesias respectivamente (277). Si se observa la dosis necesaria en el seguimiento, *Delvecchio et al* refieren que las DH e HC eutópicos requieren menos LT4

que las disgenesias entre los 3 y los 7 años de vida (278). Este último apunte también se cumple en nuestra experiencia donde aparecen diferencias significativas en la dosis media entre los grupos etiológicos, desde el primer año de vida hasta los 9-10 años; la dosis es muy similar entre las agenesias y las ectopias, aunque algo mayor en las primeras, mientras que ambas son muy superiores a las del grupo de los HC eutópicos.

Numerosos trabajos han intentado demostrar los efectos de las dosis altas de LT4 en el crecimiento y sobre todo, en el desarrollo neurocognitivo. Por otro lado, existen autores que defienden la existencia de una "*sobredosificación*" (SD) derivada del empleo de estas dosis altas, que podría resultar perjudicial para el paciente. (162) *Rovet et al* reportaron problemas de comportamiento debidos a un estado de hipertiroidismo precoz en pacientes tratados con altas dosis (176). *Álvarez et al* también advirtieron problemas de atención y control en la edad escolar en los niños tratados con dosis alta que habían tenido episodios de SD en los primeros seis meses de vida (179). Otros trabajos relatan la presencia de SD en los grupos de dosis alta, pero únicamente se refieren a parámetros bioquímicos y no reflejan su impacto sobre el CI ni sobre otros aspectos comportamentales (279, 280). En nuestra experiencia, los objetivos bioquímicos han sido mantener T4L por debajo del límite alto de la normalidad (1.8-3.0 ng/dL) y TSH en el rango de 0.5–4.5 mUI/L. Existen muchos casos en los que hemos encontrado la TSH por debajo del límite inferior, pero no los hemos considerado SD ya que la bibliografía lo define como presencia de concentraciones de T4L por encima del rango normal para la edad, siendo esta T4L el método ideal para evaluar el estado de eutiroidismo, con una sensibilidad muy superior al valor de TSH sérica (180). En este sentido no hemos encontrado casos de SD destacables. De todas formas, la sensación es que en todos los casos con dosis alta resulta fundamental un control de TSH/T4L en los primeros 7-10 días para optimizar la dosis, con el fin de evitar situaciones de SD.

Además de ello, es muy importante un estrecho y adecuado seguimiento clínico-analítico en los primeras semanas-meses.

Al hilo de este exhaustivo control inicial aparece otro de los aspectos destacables de nuestro trabajo, la **respuesta al tratamiento con LT4**. Se han recopilado los datos de **normalización de los parámetros bioquímicos** en los primeros días de vida y el efecto que en ellos produce el incremento de la dosis inicial de LT4. La mediana de normalización de TSH y T4L han sido 14 (RIC: 12-22) y 12 días (RIC: 8-14) respectivamente, cifras muy óptimas según las últimas recomendaciones. En la normalización de T4L se han excluido aquéllos casos que presentaban una T4L normal en el estudio de confirmación. Si se compara por etiologías, la TSH se normaliza mucho más tarde en las agenesias (36 vs 14 días en ectopias y eutópicos) y la T4L similar en todos los grupos (13, 13 y 12 días en agenesias, ectopias y eutópicos respectivamente), factor de buen pronóstico. Al comparar entre permanentes y transitorios, ambas determinaciones bioquímicas se normalizan sin diferencias significativas. Además, gracias a la optimización del programa de cribado, con medidas como el incremento de la dosis en el año 1990 (de 8-10 a 10-15 mcg/Kg/día) y la disminución del punto de corte a 10 mUI/mL en el año 1995, la normalización de TSH y T4L han pasado de 51 (RIC: 17-120) y 14 días (RIC: 13-18) en el período de 1979-1989 a 13 (RIC: 10-15) y 9 días (RIC: 5-14) entre los años 1996-2011. Por lo tanto en nuestros pacientes el incremento de dosis si tiene efecto a nivel bioquímico. No hemos encontrado estudios que reflejen datos similares en la bibliografía reciente.

Pero el aspecto de mayor impacto del cambio en la dosificación de LT4 es evaluar si conlleva un **beneficio cognitivo**. Pese a que existen más estudios que refieren una mejoría del CI tras el incremento de dosis LT4, la literatura médica no resulta del todo

concluyente. Este aspecto se revisa detenidamente en el apartado de seguimiento neurocognitivo.

El efecto de las diferentes dosis iniciales de LT4 sobre las *variables antropométricas* ha sido mucho menos estudiado. *Salerno et al* comparan la TF en 2 grupos tratados con dosis alta Vs baja (> 8 Vs < 8 $\mu\text{g/Kg/día}$) y no encuentran ninguna diferencia, aunque sí observan un cierto adelanto de la pubertad en el grupo de dosis alta (281). Los mismos autores en una publicación reciente del año 2015 tampoco encuentran diferencias en la TF en 4 grupos clasificados temporalmente entre los años 1980-2000 y que habían recibido diferentes dosis de LT4 (7.5 Vs 7.6 Vs 9.1 Vs 11.2 $\mu\text{g/Kg/día}$) (282). *Jones et al* también evaluaron los efectos de tres diferentes dosis de LT4 a los 3 meses y 3 años de vida sin encontrar diferencias significativas en peso, talla o perímetro craneal (283). En nuestra revisión tampoco se han encontrado diferencias en el crecimiento en los pacientes tratados con diferentes dosis de LT4; en el apartado próximo se analizan con más detalle todos los parámetros auxológicos.

Para finalizar este bloque resulta interesante incluir unas líneas sobre los *días de vida de inicio del tratamiento con LT4*, considerado clásicamente como factor pronóstico importante. En nuestra muestra la mediana de la edad de inicio de tratamiento con LT4 ha sido de 11 días, idéntica a las reportadas en la literatura médica en estudios longitudinales similares en Bélgica (11.4 días) y Alemania (11 días) (246, 284). En nuestro programa, se observa un inicio cada vez más precoz gracias a la optimización del programa de cribado, pasando de 15 entre 1979-1989 (RIC: 12-22) a 9 días entre 1996-2011 (RIC: 6-13). Además el porcentaje de pacientes tratados antes de las dos semanas de vida ha pasado en estos períodos del 46 al 86.6%. El mismo fenómeno sucede en el programa belga donde los días de inicio de LT4 han pasado de 12.5 a 9 (246).

5.5 SEGUIMIENTO LONGITUDINAL.

5.5.1 ESTUDIO ANTROPOMÉTRICO Y PUBERTAD:

Desde los inicios del cribado neonatal de HC, existen multitud de publicaciones haciendo referencia al impacto que el diagnóstico y tratamiento precoz ha provocado sobre el desarrollo neurocognitivo. En cambio, pese a que la huella sobre el crecimiento ha resultado también de suma importancia, aparecen muchos menos estudios que aludan a ello. En nuestro grupo la auxología se considera fundamental y siempre se ha analizado minuciosamente, expresándola en SDS según nuestra propia población de referencia. Además, los conocimientos heredados sobre el valor de los estudios longitudinales de crecimiento, nos han aportado la visión evolutiva para completar el seguimiento de todos nuestros pacientes hasta la vida adulta, como así ha sido en nuestra revisión de los casos de HCP.

A continuación se describen las principales *características de los parámetros auxológicos de nuestros pacientes* y se comparan con otros estudios recientes.

- La **talla** observada es normal, similar a la población control en los primeros años de la vida, pero con algunas desigualdades en la prepubertad y pubertad. No existen diferencias entre sexos y únicamente aparecen diferencias al compararlos por etiologías debido a las diferentes TH de cada grupo. Un estudio español del grupo de Barcelona reciente aporta datos muy parecidos con talla hasta los 14 años en mujeres y hasta los 11,5 años en varones (219). En nuestro trabajo se han realizado unas gráficas percentiladas y se han comparado con el estudio longitudinal Andrea Prader, resultando prácticamente idénticas y superponibles. En las gráficas de los varones existe cierta diferencia en los percentiles altos en la edad adulta con respecto al grupo

control, probablemente por el escaso número de pacientes que supone un valor muy similar de estos percentiles. Otro aspecto a subrayar es que tanto mujeres como varones presentan tallas superiores a la población de referencia a partir de los 7 años, hasta los 13 y 15 años respectivamente, con diferencias significativas a los 8, 12 y 13 años en mujeres y entre los 11-15 en varones. La aceleración secular del crecimiento, que en países como España, Bélgica o Portugal se ha mantenido en las décadas de los años 80 y 90 podría ser un factor responsable de estas tallas más elevadas (285). El leve adelanto de la pubertad que se ha descrito en niños con HCP sería otro factor a tener en cuenta, sobre todo porque en nuestra muestra las tallas adultas no presentan diferencias con la población general, ni en varones ni en mujeres (185, 281).

- Respecto al ***peso*** podemos decir que en nuestra población de HCP existe un normopeso, al igual que reflejan la mayoría de los estudios (185). El único dato reseñable es que en los eutópicos, grupo con peso más bajo al nacimiento, aparece un peso significativamente superior entre los 5 y los 11 años. Los últimos estudios de niños PEG con sobrepeso en la prepubertad permitirían aclarar este fenómeno (286, 287).
- El ***Perímetro Cefálico (PC)*** es un parámetro más difícil de comparar dada la subjetividad a la hora de realizar la medición. En nuestros datos los pacientes con disgenesias presentan un PC mucho mayor que los eutópicos los primeros dos años de vida. El retraso en la maduración ósea y una fontanela más amplia podrían explicar la discreta macrocefalia de este grupo (aproximadamente 1 SDS). En 1985, los estudios de *Prader e Illig* indican un PC por encima de la media en 55 niños con HC diagnosticados por el cribado neonatal (189). *Ng et al* también demuestran que los pacientes con HCP, especialmente el grupo de

las Agencias, presentan un PC mayor que la población general y que se normaliza durante los primeros meses del tratamiento con LT4 (288). En cambio, un trabajo iraní del año 2012 expone que el PC es inferior a la población normal, atribuyéndolo al predominio de las DH y por lo tanto, al escaso número de agencias en esta región (289).

- El *pronóstico de crecimiento (PxC)* de nuestros pacientes presenta dos aspectos destacables.
 - o Existe buena correlación con la talla adulta final. A partir de los 9 años de edad es cuando más se aproxima el PxC a la talla adulta alcanzada, por tanto los datos desde este punto presentan más significado clínico.
 - o Existen diferencias significativas entre ambos sexos y también entre los grupos etiológicos con un PxC superior en los varones entre los 9 y 12 años y en el grupo de los eutópicos a partir de los 10 años. Estas diferencias se explican fundamentalmente, tal y como sucedía en la talla, por las variaciones en la TH de cada grupo; no obstante, al realizar la misma comparación con la variable *PxC-TH* desaparecen dichas diferencias. Pero si estudiamos más en profundidad este período de edad (9-12/13 años) tanto en varones como en los eutópicos, se puede observar como la diferencia entre sus PxC y la TF es superior al resto de los grupos y se va minimizando al llegar a la vida adulta. Una posible hipótesis sería que los varones y los HCP eutópicos presentan formas más leves y quizás estén recibiendo un exceso de LT4, lo que implica un incremento progresivo de la EO, con el consiguiente

adelanto de la pubertad y de las SDS de talla y PxC de forma relativa.

No obstante, serían necesarios más estudios para aclarar este fenómeno.

Otra de las cuestiones que resulta interesante es comprobar la manera en la que nuestros pacientes han realizado la **PUBERTAD**. Diversos estudios han indicado que los pacientes con HCP comienzan la pubertad de forma similar a la población normal de referencia (290, 291). Nuestros individuos inician la pubertad también de forma normal, con una edad media de 11.40 ± 1.03 años en varones (n: 23) y 10.46 ± 0.92 años en mujeres (n: 40). La menarquia se objetiva a los 12.30 años (n: 35). El 95% presentan un comienzo de los signos puberales en la edad habitual, destacando únicamente una mujer con retraso puberal (13.75 años) y dos casos (varón de 9.5 y mujer de 8.5 años) con pubertad adelantada según los criterios clásicos. No ha aparecido ningún caso de pubertad precoz. La ganancia ponderal de nuestros pacientes también ha resultado adecuada, 25.6 y 20.6 cm en varones y mujeres respectivamente. *Delvecchio et al* han evaluado la pubertad de 63 varones y 152 mujeres, reportando una edad de inicio idéntica a nuestro trabajo, 11.40 ± 1.20 y 10.40 ± 1.10 respectivamente. En su experiencia el 98.6% estaban dentro de los límites normales y la ganancia puberal también resultó normal (282). El estudio longitudinal de Andrea Prader indica un inicio de la pubertad similar en mujeres (10.70 ± 1.03 años) y más tardío en los varones (12.30 ± 1.09 años) con diferencias significativas ($p < 0.05$) La edad de la menarquia, las tallas al inicio de la pubertad y menarquia y la ganancia puberal no presentan diferencias respecto a nuestros pacientes (213).

Una vez conocido que estos niños y niñas tienen una pubertad normal, nos gustaría analizar alguna pequeña característica que hemos observado en nuestra muestra. Inicialmente se han comparado la altura al inicio de la pubertad por sexo y etiologías, observando diferencias significativas ($p < 0.05$) en ambos casos, resultando

más altos los varones (0.50 Vs 0.09 SDS) y los eutópicos (0.48 Vs 0.46 ectopias Vs -0.41 agenesias). Además, excepto las agenesias, donde la TH es muy inferior a la referencia (-1.25 SDS), el resto de grupos, presentan al inicio de la pubertad una talla superior a su población control. Todavía aparece más interesante el hecho de que esta estatura sea significativamente superior a la TF alcanzada, en varones (+ 0.53 SDS) y en los eutópicos (+ 0.54 SDS). En el resto de grupos también se muestra superior pero las diferencias no eran significativas (+ 0.12 en mujeres, + 0.13 en ectopias y + 0.21 en agenesias). Por otro lado, también llama la atención que la ganancia puberal de nuestros varones es algo inferior a otras series (185), probablemente porque llegan más altos al inicio de la pubertad, siendo las TF muy parecidas, como luego se comentará. La explicación de este fenómeno se puede encontrar observando la EO de nuestros pacientes, que a partir de los 10-11 años comienza a acelerarse de forma progresiva hasta alcanzar aproximadamente un año de adelanto a los 14 años. Este hallazgo ya fue observado por diversos autores, que apuntaban que quizá podría afectar a la TF, algo que finalmente no se ha confirmado en publicaciones recientes, ni tampoco en nuestro estudio (193, 293). Revisando literatura, lo más parecido a nuestras comparaciones, han sido diversos trabajos del grupo Italiano de Nápoles. Estos autores, reportaban en el año 2006 diferencias significativas entre la altura al inicio de la pubertad respecto a la TF en las mujeres (+ 0.49 SDS), no así en varones (+ 0.25 SDS) (186). El mismo grupo publicó en el año 2001 alguna diferencia en la edad de inicio de la pubertad al comparar HC severos y moderados en varones (11.8 Vs 11 años) y también al comparar en función de la dosis inicial de LT4 en mujeres (10.5 en < 8 µg/Kg/día Vs 9.4 en > 8 µg/Kg/día) (185). Por lo tanto, no sería extraño pensar en una maduración más temprana en los casos de HC más leves, tratados con un posible exceso relativo de LT4, como podría haber sucedido en nuestra muestra con algunos varones con HC y glándula

eutópica. Serían necesario más estudios, porque nosotros únicamente hablamos de hipótesis y contamos con escasos pacientes.

Para finalizar este apartado sobre el crecimiento, se hace mención sobre la **TALLA FINAL (TF)** de nuestros pacientes. Los 10 varones que han llegado a la edad adulta alcanzan los 176.63 ± 5.31 cm (-0.01 SDS) y las 28 mujeres en TF llegan hasta los 162.15 ± 5.80 cm (-0.03 SDS). No existen diferencias significativas entre ambos sexos. Al comparar por grupos etiológicos se observan diferencias significativas, que se explican por las distintas TH de estos grupos. De esta manera, como ya se ha comentado anteriormente, al comparar la diferencia entre TF-TH en estos grupos, desaparecen las diferencias. Una vez demostrado que los individuos con HCP presentan una TF normal, adecuada a su población de referencia (176.84 cm en varones y 162.57 cm en mujeres en el estudio longitudinal de Andrea Prader), el siguiente paso ha sido valorar cómo se encuentran respecto a su TH: $172,3 \pm 5.48$ cm en varones (-0.64 SDS) y $158,4 \pm 5.23$ cm en mujeres (-0.77 SDS). Todos los grupos estudiados superan su TH entre 0.5 y 1 SDS: varones y mujeres 0.63 y 0.74 SDS respectivamente y agenesias, ectopias y eutópicos 0.57, 0.69 y 0.68 SDS respectivamente. No existen diferencias significativas entre ellos. Por lo tanto, nuestros casos de HCP presentan una TF normal, superior a su TH, sin diferencias respecto al sexo o etiología.

Existen escasos estudios en la literatura que aportan datos de TF en pacientes afectados de HC. En la *Tabla 5.4* se representan y comparan la TF, TH y su diferencia en diferentes poblaciones de niños diagnosticados de HCP mediante cribado neonatal (282, 290). En todos los casos la TF superaba a la TH, confirmando un crecimiento normal y una TF adecuada en estos individuos. No obstante, tanto los varones como las mujeres de nuestra muestra presentan el mayor incremento de TF respecto a su TH.

AUTORES AÑO (*) V/M		BAIN 2002 (294) (12/54)	DELVECCHIO 2015 (282) (63/152)	HUMS 2016 (10/28)
VARONES	TF	178.2 ± 6.4 cm	172.5 ± 6.2 cm	176.6 ± 5.3 cm
	TH	175.7 ± 4.7 cm	169.3 ± 6.1 cm	172,3 ± 5.4 cm
	TF-TH	2.5 cm (0.57 SDS)	3.2 cm (0.70 SDS)	4.3 cm (0.63 SDS)
MUJERES	TF	164.7 ± 6.5 cm	160.0 ± 6.2 cm	162.1 ± 5.8 cm
	TH	162.8 ± 5.4 cm	157.8 ± 5.9 cm	158,4 ± 5.2 cm
	TF-TH	1.9 cm (0.44 SDS)	2.2 cm (0.60 SDS)	3.7cm (0.74 SDS)

Tabla 5.4: Comparación de la TF respecto a la TH en diferentes programas de cribado.

(* --> referencias bibliográficas)

En diversos trabajos intentan describir los factores pronósticos de la TF en los niños hipotiroideos. *Dickermann & De Vries* observaron en 17 pacientes una correlación positiva y significativa de la TF con su TH, así como respecto a la dosis media de LT4 en los primeros seis meses de vida ($r: 0.76$, $p < 0.002$). Los autores indicaban que únicamente alcanzaban una adecuada TF aquéllos pacientes tratados con al menos 8.5 µg/Kg/día de LT4 en los primeros 6 meses (291). *Bain & Toubanc* sugieren la edad de inicio de tratamiento, la TH y la mala adherencia inicial al tratamiento (definida como retraso en normalización TSH) como principales factores pronósticos para la TF (294). El estudio longitudinal de *Delvecchio et al* en 2015 compara la TF respecto a la TH por quinquenios en el período de 1980-2000. Los autores comprueban que la TF es superior a su TH en todos los períodos sin diferencias entre los mismos, pese a la optimización progresiva de las medidas del cribado neonatal. De esta manera, discrepan de los estudios anteriores apuntando que ni la dosis de LT4 ni el inicio más precoz del tratamiento son factores pronósticos para la TF (282). A su

vez, refieren que los principales factores que determinan la TF en estos pacientes son su TH y la talla al inicio de la pubertad, tal y como habían sugerido en estudios previos (212). En nuestra casuística se ha observado una fuerte correlación positiva y significativa entre la TF y su TH ($r: 0.605, p < 0.001$), así como con la talla al inicio de la pubertad ($r: 0.724, p: 0.018$ en varones y $r: 0.877, p < 0.001$ en mujeres) y la talla en la menarquia ($r: 0.951, p < 0.001$). Respecto al resto de factores, se coincide con el grupo Italiano porque la TF no ha resultado mejor conforme se ha ido implementando el cribado. De esta forma, la TH y la talla al inicio de la pubertad son nuestros principales factores pronósticos para la TF.

5.5.2 ESTUDIO NEUROCOGNITIVO:

Las primeras *referencias históricas* del CI en niños afectos de HC datan de la época anterior a la aparición de los programas de cribado. *Smith et al* en 1957 refieren graves secuelas neurocognitivas en una cohorte de 128 pacientes diagnosticados clínicamente, en los que la terapia sustitutiva se comenzó después de los 7 meses de vida. Los autores indican un CI global de unos 90 puntos únicamente en 10 de los 22 niños tratados antes de esa edad (110). Aproximadamente 15 años después, en 1972, *Klein et al* reportan el impacto del diagnóstico y tratamiento precoz sobre el CI de estos pacientes (102). Si el tratamiento se comenzó antes de los 3 meses de edad, el CI medio fue de 89 puntos, mientras que si fue iniciado entre los 3 y 6 meses o más allá de los 6 meses de edad, el CI medio descendió a 71 y 54 puntos respectivamente. En estos años aparecen también estudios en Suecia e Inglaterra que describen un retraso mental severo ($CI < 70-80$ puntos) entre el 8 y el 28% de los casos no diagnosticado precozmente (295-298).

Por estos motivos y con el objetivo principal de evitar el retraso mental surgen los programas de cribado neonatal en la década de los años 70. El impacto de esta medida preventiva sobre el CI ha sido y es determinante, tal y como se irá desglosando en las próximas líneas con las numerosas referencias bibliográficas que los mencionan. Para continuar con las citas clásicas y como punto de partida parece interesante mencionar en esta breve introducción histórica el primer trabajo del grupo de Québec (299), pionero del cribado de HC a nivel mundial, en el que se presentan datos del CI. En la primera cohorte de niños diagnosticados de HC por cribado observaron que ninguno tenía un CI inferior a 85 puntos y que la media del mismo a los 12 y 18 meses era de 113 y 105 puntos respectivamente. También detectaron un CI significativamente inferior respecto a la población normal a los 18 meses (105 Vs 111 puntos).

Actualmente, una vez que se ha conseguido evitar el retraso mental, también se persigue que los niños afectados de HC lleguen a alcanzar todo su potencial intelectual, equiparando su CI al del resto de niños sanos. Este punto está resultando algo más complicado según se muestra a continuación en los diferentes estudios analizados.

En *nuestra experiencia* se ha observado que los niños con HCP presentan un CI normal en todas las edades. No se han obtenido puntuaciones medias inferiores a 90 puntos en ningún momento. Si procedemos a un análisis individual, aparecen 10 casos (7 mujeres y 3 varones) con un $CI < 2\text{ SDS}$ ($< p3$) en el último control, lo que supone un 8.5% de casos de retraso mental leve. Estos 10 casos se distribuyen de la siguiente manera: 30% agenesias, 10% ectopias, 20% eutópicos permanentes y 30% eutópicos transitorios. De forma característica aparecen factores extratiroides hasta en el 50% de estos 10 casos, que pudieran haber influido en el pobre desarrollo cognitivo: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, depresión, sordera neurosensorial, HC materno muy mal controlado y grave distocia social. A su vez hemos encontrado un caso con CI

< 3 SDS, que representa un 0.8% de retraso mental severo y correspondía a una mujer con agenesia y sin ninguna comorbilidad de las anteriores. Una vez conocido que el CI de nuestros pacientes resulta normal, se ha comparado con la población de referencia de AP y apreciamos que las puntuaciones son inferiores en los casos de HCP, siendo las diferencias estadísticamente significativas a partir de los 9 años hasta la edad adulta. Entre los 11 y los 14 años las diferencias se acentúan, oscilando entre -0.77 y -0.81 SDS. Los 38 pacientes que han alcanzado la edad adulta presentan también un CI normal (117.4 ± 10.49 puntos) pero significativamente inferior a la población normal (125.8 ± 10.80 puntos), siendo la SDS -0.42 ± 0.96 . En este subgrupo el CI oscila en un amplio rango desde 84 a 138 y destaca únicamente un caso con retraso mental (-3.3 SDS), que supone el 2.5% del total de adultos.

Los mayoría de *estudios revisados* aportan datos similares y apoyan la idea que los niños afectos de HCP presentan un CI normal, pero inferior a la población general (300-305). *Lafranchi* y *Austin* analizaron 51 publicaciones que comparaban el CI de los niños afectos de HC con la población general. En 33 estudios apreciaron diferencias significativas, siendo el CI entre 5 y 25 puntos menor que los controles (3). Por contra, existen también algunos trabajos en los que el CI es similar a la población general (306, 307).

En la *Tabla 5.5* observamos diferentes estudios y la comparación con la población control. Los trabajos comparan el CI en diferentes edades y nos resultan destacables dos revisiones que revelan un CI total en adultos significativamente inferior en los casos de HCP respecto a la población control (301, 303), resultados similares a nuestra propia experiencia.

AUTORES (AÑO)	N	Edad(años)	HC	CONTROLES	p
<i>SALERNO 1999 (300)</i>	40	12	88.4 ± 13.1	93.4 ± 10.7	*
<i>OERBECK 2003 (301)</i>	49	ADULTOS	102.4 ± 13	111.4 ± 13	**
<i>ROVET 2005 (302)</i>	82	6	106.5 ± 11.1	114.6 ± 14.4	**
		7-9	102.7 ± 15.7	108.9 ± 14.7	**
<i>BONG.-SCHOK. 2005 (307)</i>	45	1.5-2	104.7 ± 16.2	105.0 ± 15.8	NS
<i>KEMPERS 2006 (303)</i>	70	ADULTOS	95.8	100 ± 15	*
<i>DIMITROPOUL. 2008 (304)</i>	63	14	99.4 ± 11.9	111.8 ± 11.6	**
<i>ORDOOEI 2014 (306)</i>	40	5	107.2 ± 12.9	110.5 ± 12.6	NS
<i>HUMS 2016</i>	38	ADULTOS	117.4 ± 10.49	125.8 ± 10.80	**

Tabla 5.5: Comparación del CI de los pacientes afectados de HCP con los controles en los diferentes programas de cribado. (* --> $p < 0.05$, ** --> $p < 0.01$)

La prevalencia de una *discapacidad de aprendizaje franca* en los niños con HC es muy baja. Únicamente el 1,4 % de los pacientes escoceses diagnosticados entre 1979-1993 asistieron a escuelas especiales (308), mientras *Rovet* y *Ehrlich* no encontraron diferencias en los pacientes canadienses que precisaban educación especial en el sexto grado, siendo el 4% en los casos de HC en comparación con el 7 % de los controles (309). *Oerbeck et al* refieren probablemente la mayor muestra de problemas de aprendizaje en el año 2003, con un 24% de niños con HC que no completan los estudios de secundaria frente al 6% de los controles (301). Los defectos cognitivos se han relacionado fundamentalmente con las tareas que implican al *hipocampo*, como la memoria o el reconocimiento y asociación verbal (310). Un estudio reciente ha descrito volúmenes menores del hipocampo en adolescentes con HC respecto a los controles, sobre todo en el lado izquierdo, y ha hallado cierta correlación con el rendimiento de la memoria verbal (197). En base a los hallazgos de resonancia magnética cerebral

funcional, indican que los pacientes con HC muestran un incremento de la activación del hipocampo al reconocer pares de palabras (memoria asociativa verbal) en comparación con los controles y que este efecto puede representar mayor gravedad de la enfermedad. Este hallazgo sugiere que los mecanismos neuronales encargados de la memoria asociativa se ven afectados a largo plazo por la deficiencia precoz de HT (311).

Existen escasos trabajos que, como el nuestro, contemplen un *análisis longitudinal del CI* en los pacientes con HCP. En el presente estudio, la valoración neurocognitiva se ha realizado siempre por la misma persona, lo que aporta todavía más valor al evitar sesgos. En la primera infancia las áreas con peor puntuación han sido el lenguaje, control postural y sociabilidad en la prueba de Brunet-Lezine, así como la motricidad en el test de McCarthy. En el test de Wechsler (WISC-WAIS) las puntuaciones en las escalas verbal, manipulativa y total permanecen inferiores a la población general de forma similar. Existe una progresiva evolución descendente de la SDS del CD/CI, con excepción de los 2 primeros años de vida. Los valores mínimos se alcanzan a los 13 años en la escala verbal (-0.85 SDS) y a los 14 en la escala manipulativa (-0.70 SDS) y el CI total (-0.81 SDS). Al comparar con la población control de AP se observa un CI significativamente inferior a partir de los 9 años de vida hasta la edad adulta. La única publicación que refleja un estudio longitudinal en los últimos años es el registro del grupo alemán “*AQUAPEK Hypodok*” y únicamente se documenta el CI en el 24.3% de los pacientes. En los datos acumulativos el 95% de los pacientes tienen un CI superior a 90 puntos. Por edades, los CI promedios son 99.9 ± 12.6 , 97.0 ± 11.8 y 99.1 ± 14.0 puntos a los 2-3, 4-6 y mayores de 7 años respectivamente (284).

El estudio de posibles *factores de riesgo que influyen en el CI* resulta una de las cuestiones más debatidas respecto al desarrollo neurocognitivo. *Mayayo et al* divide estos factores pronósticos en tiroideos (pre o postnatales) y extratiroideos (200). En los últimos años han aparecido multitud de trabajos que comparan sus pacientes, afectos de HC, clasificados en dos ó más grupos en función de estas variables: nivel de T4L al diagnóstico, superficie de osificación de las rodillas, edad o dosis de inicio de tratamiento, nivel socioeconómico.

A) DOSIS INICIAL DE LT4:

La *dosis inicial de LT4* ha sido siempre objeto de debate y los estudios previos sirvieron para que en los años 90 las nuevas guías incrementaran la dosis recomendada hasta 10-15 $\mu\text{g/Kg/día}$. *Lafranchi et al* publicaron en 2007 una revisión con 10 trabajos y en 2 de ellos observaron que la dosis alta de LT4 no tenía influencia sobre el CI, en otros 2 tenía influencia negativa, mientras que en los 6 restantes existía mejoría del CI hasta un máximo de 12.3 puntos en el grupo de dosis elevada (3). Entre los trabajos que reportan mejores CI con dosis altas de LT4 hemos destacado tres. *Rovet y Erlich* en 1995 comparan el CI a los 7 y 8 años de edad, en dos grupos tratados con dosis de 6.4 Vs 9.0 $\mu\text{g/Kg/día}$ y obtienen puntuaciones superiores en el grupo de dosis más alta tanto en las escalas verbal (98.6 Vs 106.3) y el CI total (100.0 Vs 107.6), siendo en ambos casos diferencias significativas ($p < 0.01$), como en la escala manipulativa (103.8 Vs 108.2), donde existen diferencias pero no resultan estadísticamente significativas (312). Los mismos autores reportan resultados similares en una publicación diez años más tarde (302), comparando el CI total en dos grupos con dosis < 6 Vs 8.2-12.3 $\mu\text{g/Kg/día}$ (95.9 Vs 109.3). *Salerno et al* en 2002 comparan el CI a los 4 años de edad en 83 pacientes clasificados en tres grupos de diferente dosis inicial de LT4 (6-8 Vs 8-10 Vs 10-15 $\mu\text{g/Kg/día}$) y revelan mejores puntuaciones en el grupo de dosis alta en

comparación con el grupo de dosis baja, pero no en comparación con el grupo de dosis intermedia. Las diferencias aparecen estadísticamente significativas tanto en el CI total (88/94/98), como en sus escalas verbal (92/94/98) y manipulativa (85/95/98) (281). *Selva et al* en 2005 analizaron, entre los 4 y 6 años de vida, el CI de 31 pacientes tratados con 50 Vs 37.5 mg/día (9.4-12.4 Vs 12-17 µg/Kg/día) encontrando diferencias significativas en el CI total con 11.4 puntos más en el grupo de dosis alta, pero no hubo diferencias en las escalas verbal y manipulativa (171). Sin embargo, un metaanálisis de la *Cochrane* en 2009 evalúa 13 publicaciones y únicamente una de ellas cumple los criterios de inclusión como ensayo controlado y randomizado. Por este motivo los autores indican que no existe suficiente evidencia que sugiera un beneficio al emplear dosis altas de LT4 (313). En nuestro trabajo se ha comparado también el CI en dos grupos de pacientes de diferente dosis inicial de LT4 (< 10 Vs > 10 µg/Kg/día). La ventaja de nuestro estudio es que se realiza la comparación de forma longitudinal en todas las edades hasta la edad adulta. Se han obtenido mejores puntuaciones en el grupo de dosis alta, tanto en las escalas verbal y manipulativa como en el CI total, en la mayoría de las edades, pero las diferencias únicamente resultan significativas a los 4 (103.3 Vs 109) y 5 años (102.6 Vs 107.6). El CI total de la edad adulta es 115.22 Vs 120.67 puntos en los grupos < 10 y > 10 µg/Kg/día respectivamente. Actualmente se cuenta con un escaso número de pacientes en cada grupo (23 Vs 12), por lo que si se incrementa, podrían aparecer diferencias significativas en los adultos. No obstante, son necesarios más estudios y se seguirá trabajando en esta línea.

La ***respuesta al tratamiento***, reflejada mediante la normalización de los niveles de TSH y T4L, también representa un factor pronóstico en alguno de los estudios revisados. *Selva et al* refieren peores puntuaciones en el CI en aquéllos sujetos que tardan más de dos semanas en normalizar estos dos parámetros (171). *Huo et al*

comparan el CD de 155 niños con HCP a los 24 meses y observa diferencias significativas en la normalización de TSH. Si el CD se encuentra < 1 SDS la normalización de TSH se sitúa en 4.4 ± 2.3 semanas, mientras que si el CD es > 1 SDS disminuye hasta 2.5 ± 1.4 semanas (314). Nosotros también comparamos longitudinalmente el CI en dos grupos según la normalización de TSH ($<$ y $>$ 30 días). Se han obtenido mejores puntuaciones (de 3 a 10 puntos) en todas las edades en el grupo de normalización más precoz, siendo las diferencias significativas a los 1, 2, 5, 6, 14 y 15 años. En la edad adulta también las diferencias resultan significativas siendo el CI de 120.9 Vs 113.9 puntos. Por lo tanto, se puede considerar la normalización de TSH superior a los 30 días como factor de riesgo para el CI, tanto en la adolescencia como en la vida adulta. La normalización de T4L no se ha podido incluir porque muchos presentan T4L normal al diagnóstico y en el resto se normaliza en el primer control analítico en el 90%.

B) EDAD INICIO DE LT4:

El comienzo de la terapia con LT4 se ha ido adelantando gracias a la optimización de los programas de cribado, sobre todo en los países industrializados, por lo que hoy en día es muy raro encontrar algún caso en el que se inicie el tratamiento más allá del mes de vida. En la revisión de *Lafranchi et al* mencionada previamente hacen referencia a 11 publicaciones y en 5 de ellas se asocian mejores puntuaciones del CI en el grupo tratado de forma más precoz (3). *Fuggle et al* demuestran mejores puntuaciones del CI total a los 5 años en aquéllos niños tratados antes de los 30 días de vida. En su estudio dividen 57 pacientes en 3 grupos y observan diferencias significativas con un CI más elevado a menor edad de inicio LT4: 104.5 puntos en aquéllos que se tratan por encima de los 30 días, 109.6 entre los 22 y 30 días y 111.7 cuando se inicia antes de los 21 días de vida (315). *Kreisner et al* comparan el CI de 31 pacientes entre los 4 y los 15 años de vida,

que se trataron antes y después de los 30 días de vida, siendo el CI total superior en el primero, tanto en las escalas verbal (93.48 Vs 102.20) y manipulativa (91.43 Vs 103), como en el CI total (91.67 Vs 103.30) (316). *Boileau et al* clasifican a 131 pacientes en 4 grupos en función de la edad de inicio LT4 y comparan su CI a los 7 años de vida apreciando mejores puntuaciones cuanto más precoz es el inicio del tratamiento (172). También se ha revisado algún estudio en el que no existen diferencias respecto a la edad de inicio de tratamiento. Se destacan dos trabajos que comparan sus pacientes clasificados en dos grupos considerando el punto de corte en 14 (317) y 21 días (281) respectivamente. La ausencia de diferencias podría radicar en que prácticamente todos los pacientes de ambos estudios presentan una edad de inicio de tratamiento bastante adecuada, de forma que la diferencia entre comenzar LT4 a los 10 o a los 20 días de vida es escasa. En nuestra muestra sucede algo similar y se ha intentado comparar el CI en dos grupos clasificados según este criterio, pero de los 115 pacientes, únicamente en 4 casos se comenzó más allá de los 30 días de vida por lo que consideramos que los grupos resultan demasiado homogéneos para encontrar diferencias en este sentido. Por lo tanto, según lo revisado, la edad límite para considerar como factor de riesgo real podría situarse entre 21 y 30 días de vida, existiendo escasas diferencias por debajo de estas edades.

C) GRAVEDAD DEL HIPOTIROIDISMO:

En la gravedad del hipotiroidismo se incluyen aspectos prenatales como los **niveles de T4L** al diagnóstico, la **maduración ósea** o la **etiología**. El **nivel de TSH** en cribado y en suero no han demostrado ser factores de riesgo para el CI (315, 318). *Lafranchi et al* revisaron 30 publicaciones que versaban sobre este tema y en 21 de ellas la gravedad del HC tenía influencia en el CI de los pacientes siendo entre 5.5 y 23 puntos menor en los casos severos en comparación con el resto (3). *Tillotson et al*

estudiaron el CI de 186 niños afectados de HCP del Reino Unido y reportan un déficit de 11.6 puntos en los casos graves (T4 inicial < 0.33 ng/dL) a los 5 años de vida (319). El grupo de Quebec (Canadá) define como criterios de gravedad del HC una T4L < 0.20 ng/dL y una superficie de osificación de las epifisis femorales < 5 mm², empleando ambos para clasificar a los pacientes (320). En 1988 compararon el CI de 19 pacientes a los 9 años y resultó significativamente inferior en los graves, tanto en las escalas verbal (83 Vs 99) y manipulativa (92 Vs 107) como en el CI total (86 Vs 102) (320). Unos años más tarde, siguiendo los mismos criterios, comparan el CI de 27 pacientes a los 12 años con resultados similares (321). Posteriormente, el mismo grupo clasifica a los pacientes únicamente según el criterio de la maduración ósea y no encuentra diferencias en el CI a los 18 meses (322) y 5 años y 9 meses (323). *Selva et al* observan un CI total 11 puntos superior (89 Vs 100.3) en el HC moderado respecto al severo al comparar 30 pacientes según los niveles de T4 al diagnóstico (punto de corte 0.16 ng/dL) (171). *Connely et al*, en la región de Victoria (Australia), comparan el CI de más de 100 niños con HC a los 8 años, siguiendo los criterios de gravedad comentados: etiología, T4 inicial y maduración ósea. En este estudio únicamente demostraron diferencias significativas con el nivel de T4, empleando 0.31 ng/dL como punto de corte. Las agenesias fueron la etiologías con peores puntuaciones en el CI, pero las diferencias no resultaron significativas (317). En cambio, en otros dos trabajos sí que se observan diferencias al comparar las agenesias respecto al resto de etiologías. *Song et al* comparan el CI de 62 pacientes a los 8 años apreciando las peores puntuaciones en las agenesias, con 11 puntos menos que las ectopias. (91.6 Vs 102.9 puntos) (310). A su vez, *Dimitropoulos et al* observan el CI de 63 pacientes a los 14 años y refieren un CI global 7 puntos inferior en las agenesias. (95.8 Vs 102.4 puntos) (304). Lo más llamativo de todos estos trabajos es la corta edad de los pacientes, ya que ninguno

supera los 10 años y por lo tanto, no aparecen estudios ni en la adolescencia ni en la edad adulta. Revisando la literatura, se presentan únicamente dos trabajos que comparan el CI a estas edades. *Salerno et al* comparan el CI en 40 pacientes a los 12.25 años y los clasifica en agenesias Vs resto. Se aprecian puntuaciones significativamente inferiores en las agenesias tanto en las escalas verbal (83.6 Vs 95.6) y manipulativa (76.4 Vs 87.0) como en el CI total (78.5 Vs 90.8) (300). *Kempers et al*, del grupo holandés, son los únicos que muestran el CI en la edad adulta, concretamente a los 21.5 años. Los autores presentan 70 pacientes clasificados en 3 grupos en función del nivel de T4 inicial (< 0.23 , $0.23-0.47$ y > 0.47 ng/dL) y revelan una relación directamente proporcional entre el CI y el nivel de T4 en ambas escalas (verbal: 92.9 Vs 97.8 Vs 101.8, manipulativo: 90.4 Vs 101.3 Vs 100.4) y en el CI global. (91.3 Vs 99.1 Vs 101.3) con diferencias significativas entre el primer y tercer grupo (303). Tras analizar los diferentes estudios se puede concluir que un nivel inicial de T4 muy bajo ($< 0.30-0.35$ ng/dL) y las agenesias representan los principales factores de riesgo para el CI.

En el trabajo actual se han comparado también el CI en todas las edades en función de la gravedad. Los criterios empleados han sido la etiología (Agenesias Vs Resto) y los parámetros del estudio de confirmación: niveles iniciales de T4L y TSH, superficie de osificación de las epífisis femorales e índice de Letarte. No han aparecido diferencias en el nivel de TSH, maduración ósea y puntuación de Letarte, pero si en cuanto a la etiología y al nivel inicial de T4L. Al comparar el CI respecto a la etiología, se han obtenido peores puntuaciones en la mayoría de las edades en el grupo de las agenesias, siendo las diferencias significativas a los 4, 6, 7, 14 y 15 años. En la edad adulta también las diferencias resultan significativas siendo el CI total de 115.1 Vs 120.5 puntos. El punto de corte de T4L inicial que se ha elegido ha sido 0.35 ng/dL y han aparecido puntuaciones significativamente inferiores en el grupo de menor nivel a

los 6, 14, 15 años y en la edad adulta, siendo la puntuación del CI total en este último 115.1 Vs 121.6 puntos.

Los estudios revisados han comparado grupos en función de un sólo factor pronóstico. Nos parece oportuno destacar tres trabajos que combinan varios de los parámetros revisados anteriormente y aportan información muy interesante.

- *Bongers-Schokking et al*, en el año 2000, investigaron las diferencias del CD a los 24 meses en 61 pacientes. Para ello clasificaron el HCP en severo (DH total y agenesias -> T4L media: 0.21 ng/dL) y moderado (DH parcial y ectopias -> T4L media 0.67 ng/dL). A su vez dividieron la muestra en otras dos variables como la dosis inicial de LT4 (<9,5 o > 9.5 µg/Kg/día) y la edad inicio de la misma (<13 o > 13 días de vida) surgiendo cuatro grupos: dosis baja e inicio tardío, dosis baja e inicio precoz, dosis alta e inicio tardío, dosis alta e inicio precoz. El grupo tratado con dosis alta y a una edad más precoz presentaba el mejor resultado en el CD (125 puntos). El grupo tratado con la menor dosis y a una edad posterior tenían los peores CD tanto en los casos más graves (21-27 puntos más bajos) como en los leves (22-25 puntos por debajo del resto). Al comparar en los grupos anteriores la severidad del HCP, las diferencias aparecen únicamente en los casos de dosis baja e inicio precoz (103 Vs 124 en desarrollo mental y 109 Vs 123 en desarrollo psicomotor) y dosis alta e inicio tardío (99 Vs 122 en desarrollo mental y 101 Vs 117 en desarrollo psicomotor) con peores puntuaciones en los casos severos. Todo ello indica que el CI resulta normal tanto en los casos moderados como en los graves si se comienza el tratamiento con LT4 a una edad precoz y a una dosis adecuada (324). Los mismos autores presentaron los datos a los 6 años de edad y se mostró mejoría, con una puntuación de CI global de 104.7 de toda la

muestra. Al comparar de nuevo en función de la severidad, los casos graves seguían presentando peores puntuaciones que los moderados, (99.4 Vs 108.5) aunque las diferencias sólo resultaron estadísticamente significativas en la escala visuomotora (86.3 Vs 96 puntos) (307).

- *Salerno et al*, en el año 2002, compara el CI a los 4 años en pacientes clasificados en 2 grupos según la severidad del HCP ($T_4 < 6 > 0.31$ ng/dL). Lo más interesante del estudio es que los compara a su vez en 3 subgrupos en función de la dosis inicial de LT4 (6-8, 8-10 y 10-15 $\mu\text{g/Kg/día}$). Las puntuaciones son menores en los casos más severos tanto en el CI total (84 Vs 92) como en las escala manipulativa (80 Vs 87) y verbal (89 Vs 95). Al comparar en los subgrupos según las diferentes dosis, las diferencias sólo son significativas en los dos primeros casos. Nuevamente se observa como la dosis adecuada es un factor protector (281).
- *Boileau et al*, en el año 2004, tras observar que las mejores puntuaciones en el CI a los 7 años se obtenían en el grupo tratado precozmente, incluye la dosis media inicial de LT4 en su comparación. De esta forma dividen a sus 131 pacientes en dos grupos según el inicio de LT4 ($< y > 21$ días vida) y a su vez realiza la subdivisión en función de la dosis inicial ($< 6 y > 6$ $\mu\text{g/Kg/día}$). Al igual que en los casos anteriores, las diferencias únicamente son significativas en el grupo tratado a menor dosis, con puntuaciones superiores a inicio más precoz de LT4 (116.4 Vs 108) (172).

D) FACTORES EXTRATIROIDEOS:

En este apartado se incluyen aspectos no relacionados con la propia glándula tiroides. En nuestro trabajo no hemos evaluado estas variables.

El **nivel socioeconómico (NSE)** ha sido el factor más estudiado y varios trabajos han demostrado peores puntuaciones del CI cuanto menor es el mismo (212, 304, 325). *Connely et al* observaron una significativa correlación del NSE familiar con el CI a los 8 años de edad, pero también con otros factores como la **edad y nivel de estudios de la madre** y la presencia de alguna **comorbilidad grave** (317). *Kreisner et al*, en una cohorte de niños brasileños con HC, revelaron que el nivel de estudios materno y el número de visitas médicas durante el primer año de vida se correlacionaban con el CI (316).

El **sexo** ha sido otro de los factores pronósticos que se han incluido en nuestro estudio. Al comparar el CI total en las diferentes edades, se detectan mejores puntuaciones en los varones desde los 7 años, siendo las diferencias estadísticamente significativas a partir de los 12 años y manteniéndose en la edad adulta. (125.1 Vs 114.3 puntos) No se ha encontrado ninguna referencia bibliográfica que mencione el sexo femenino como posible factor de riesgo, así que nuestro hallazgo debe tomarse con cierta cautela. El escaso número de pacientes varones que alcanza la vida adulta y el predominio del sexo femenino en las formas más graves de HCP podrían influir en estas diferencias. Por lo tanto, serían necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

D) DURACIÓN DEL HC:

Este factor resulta difícil determinar si influye en el CI. No existen estudios en la literatura que analicen el CI en los HC transitorios de forma longitudinal. Se recuerda una vez más que el criterio empleado para definir un HC transitorio ha sido poder objetivar una reevaluación diagnóstica en la que se puede suspender el tratamiento con LT4 de forma definitiva. En este pequeño grupo de pacientes se ha comparado el CI con el resto de etiologías mediante 4 grupos: agenesias, ectopias, sospecha de DH

(eutópicos permanentes) e HC transitorios (eutópicos transitorios). El CI de los HC transitorios aparece inferior al resto de grupos a partir de los 7 años con diferencias estadísticamente significativas. El resultado es muy llamativo, ya que cabría pensar justamente lo contrario, que las formas permanentes presentaran peores puntuaciones en el CI. Debido al escaso número de pacientes en edades más avanzadas, parece apresurado extraer conclusiones, pero los factores extratiroides, como el CI materno o el NSE, jueguen probablemente un factor fundamental. Aún así, estos datos nos deben hacer vigilar el desarrollo y evolución de estas formas transitorias, para detectar y actuar, en caso de aparecer un defecto cognitivo, de la forma más precoz posible.

Para terminar este apartado, se vuelve a reseñar en nuestra casuística el estudio longitudinal del CI de los pacientes con HCP, siempre por la misma psicóloga clínica. Esto aporta, de forma retrospectiva, una visión general de la evolución neurocognitiva de cada paciente, pero también de la evolución como grupo, de forma que es posible valorar el *impacto de las medidas de optimización del cribado sobre el desarrollo intelectual*. Para ello, se ha clasificado la muestra en dos períodos (1979-1989 y 1990-2011), según la medida que hemos considerado de mayor impacto, el incremento de la dosis media inicial de LT4 a partir del año 1990. Los resultados obtenidos indican una mejoría del CI total en los niños del segundo período a partir de los 3 años de vida, entre 1.24 y 9.60 puntos. Las diferencias han resultado máximas entre los 3 y 6 años, siendo muy escasas en la pubertad y reapareciendo en la vida adulta. Este hecho conduce a varias reflexiones:

- La primera y más importante es que el CI en la primera etapa escolar ha ido mejorando con el paso de los años, siendo el principal logro de las medidas de optimización del cribado.

- Seguidamente se observa que en la pubertad el CI apenas se ha modificado, lo que indica que ya desde sus inicios, nuestro programa de cribado funcionaba correctamente.
- Por último, la mejoría de casi 5 puntos en el CI de la vida adulta, invita a reflexionar y a continuar el trabajo para ratificar esta diferencia cuando tengamos un número mayor de casos, pero también indica que estos pacientes están cada vez mejor integrados en la sociedad actual y realizan las mismas actividades cotidianas, a nivel laboral, personal y familiar, que la población general.

Para continuar en esta línea, se ha realizado una comparación similar teniendo en cuenta exclusivamente los casos severos ($T4L_{\text{inicial}} < 0.35 \text{ ng/dL}$). Se observa a partir de los tres años una mejoría del CI total en los pacientes del segundo período, con diferencias estadísticamente significativas entre los 3-7 años y a los 8 y 9 años. En este caso las diferencias entre las puntuaciones aparecen algo mayores, entre 4.77 y 11.80 puntos, lo que reporta mayor peso específico a las medidas de optimización, porque la mejoría resulta superior cuanto mayor es la gravedad del hipotiroidismo. En edades posteriores y en la edad adulta, las diferencias desaparecen debido probablemente al llamativo descenso del número de casos.

5.5.3 SITUACIÓN SOCIOLABORAL Y PERSONAL EN LA EDAD ADULTA:

Aunque se ha publicado mucho sobre el desarrollo cognitivo y psicomotor de los niños con HC, el conocimiento acerca del funcionamiento diario y la calidad de vida de los pacientes que crecen con esta enfermedad es limitado (326). El HC puede afectar a la vida diaria del paciente debido a una serie de factores como el número de visitas al

hospital, la administración diaria de LT4 y la necesidad de ajustes regulares de la dosis. Además de esto, la posible aparición de limitaciones a nivel cognitivo o psicomotor podrían afectar a su vida social, autoestima y funcionamiento emocional.

En la literatura en general, existe un creciente interés en los posible efectos psicológicos tardíos en niños y adultos jóvenes con enfermedades crónicas (327). De la misma forma, aspectos como la calidad relacionada con la salud de la vida (HRQoL), tareas de desarrollo y la autoestima ha sido estudiados en publicaciones recientes (198, 328-330). La HRQoL se puede utilizar como un indicador de control, que comprende elementos de salud tanto física y funcional como social y psicológica, así como la percepción del propio paciente de su estado de salud y bienestar (331). El cumplimiento de los hitos del desarrollo durante la juventud, tales como la búsqueda de contactos fuera de la familia, o la adquisición de independencia, definidos en la literatura como "Curso de vida" (CoL), son de gran importancia para el desarrollo normal en la vida adulta (332). A su vez, una autoestima positiva es un factor significativo que influye en un correcto estado de salud mental (333, 334) y se considera como una necesidad psicológica básica (335).

Van der Sluijs et al. publicaron en 2008 el primer estudio sobre de HRQoL en pacientes afectos de HCP tratado precozmente. Los autores describen el desarrollo y las consecuencias a nivel socioemocional en 82 adultos jóvenes, nacidos entre 1981-1982, utilizando métodos validados e instrumentos fiables. Este estudio demostró que los pacientes no experimentaban más problemas en el desarrollo de la autonomía y el funcionamiento sexual, y tienen los mismos sentimientos de felicidad que los controles holandeses sanos. A su vez, el nivel educativo resultó similar en ambos grupos. A pesar de estos resultados positivos, los adultos jóvenes con HCP presentaban una HRQoL y autoestima inferiores a sus compañeros sanos y un discreto retraso en las habilidades

sociales. Por estos motivos, se llegó a la conclusión que el HCP conlleva un impacto negativo en la vida cotidiana de los pacientes y se anima a padres y médicos a estimular a estos niños en estas áreas del desarrollo, motivando el desempeño social y las actividades en grupo (328). Los mismos autores publicaron un nuevo trabajo años más tarde, con una cohorte de pacientes nacida entre 1992-1993. Los resultados seguían en la misma línea demostrando menor HRQoL y menor autoestima en los niños con HCP que los controles sanos (329).

Otros dos estudios han evaluado la HRQoL en adultos jóvenes con HCP (198, 330). *Sato et al.* analizaron 51 adultos a los 21 años observando que la HRQoL no difiere de la población general. Para ello, emplearon la escala QOL-26 de la OMS y obtuvieron puntuaciones muy similares en varones y mujeres (3.51 ± 0.43 y 3.59 ± 0.42) a sus controles sanos (3.32 ± 0.42 y 3.35 ± 0.49) (330). *Leger et al.* han publicado el trabajo sobre HRQoL con mayor número de individuos. Un total de 1748 pacientes, diagnosticados de HCP en la primera década de los programas de cribado en Francia, fueron invitados a participar. La media de edad resultó 23.4 años. El cuestionario fue completado por 1202 pacientes y se compararon con 5817 controles sanos. Los pacientes con HC fueron significativamente más propensos que el resto ($p < 0.0001$) a asociar enfermedades crónicas (5.7 Vs 2.9%), defectos auditivos (9.5 Vs 2.5%), problemas visuales (55.4 Vs 47.9%) y sobrepeso con IMC > 25 (22.8 Vs 15.7%). Por otra parte, un menor número de individuos alcanzaban el nivel socioeconómico más elevado (14.6 Vs 23.1%) y tenían un empleo a tiempo completo (39.9 Vs 44.8%) ($p < 0.0001$). También era más frecuente que siguieran viviendo con sus padres y la HRQoL era inferior a su pares sanos, en particular para las dimensiones mentales ($p < 0.0001$). La severidad en el momento del diagnóstico, un tratamiento adecuado y la presencia de

otros condicionantes de salud fueron los principales determinantes en las puntuaciones del rendimiento escolar y la HRQoL (198).

Los diferentes estudios analizados reflejan las consecuencias psicológicas y sociales de una enfermedad crónica. La mayoría concluyen que estos niños muestran más inadaptación que los niños sanos. La labor de las personas encargadas de su cuidado y educación, debería ir también encaminada a potenciar sus habilidades sociales y autoestima, en aras de conseguir una adecuada integración, para hacerlos sentir como iguales y así estar felices consigo mismo.

Los resultados de *la encuesta* que se ha llevado a cabo en el presente estudio realiza una aproximación de la situación sociolaboral y personal de nuestros pacientes. Además, gracias al estudio longitudinal de Andrea Prader (213), que también incluía un apartado del estilo de vida en 97 individuos de 27-28 años, se han podido comparar estos datos con una población de referencia propia.

La edad media de los 28 pacientes que han respondido al cuestionario ha sido de 27 años, pero con un rango demasiado amplio (20-37 años) para establecer algunas conclusiones. En líneas generales, los individuos afectos de HCP son *económicamente independientes* de la misma forma que la población general. (71.4 Vs 80.4%) y presentan *tasas de desempleo* similares (14 Vs 22%). A *nivel familiar* no se observan diferencias respecto a la población general, salvo las propias de la edad y del ciclo habitual de la vida (a mayor edad, más posibilidad de tener domicilio propio, estar casado y tener hijos). En el *nivel de estudios* resulta interesante detenerse un poco. Algo más de la mitad (53.4%) han completado los estudios superiores (universitarios y grado superior), pero si comparamos con el estudio Andrea Prader existen diferencias. Los pacientes de nuestra muestra se quedan en los estudios básicos en un porcentaje

significativamente superior a la población general. (25 Vs 6.2%). La falta de escolarización es similar, con un individuo en cada grupo. También se ha analizado el nivel de estudios en los progenitores de nuestros pacientes y resulta muy distinto que el de sus propios hijos, consecuencia de la evolución de la sociedad actual en las últimas décadas del siglo XX. En conjunto, apenas el 15% alcanzan estudios superiores y aproximadamente la mitad de los padres y las 2/3 partes de las madres superaron únicamente los estudios básicos (EGB). Estos porcentajes resultan parecidos a los progenitores de los individuos del estudio Andrea Prader. Por lo tanto, se puede determinar que el nivel de estudios superiores en nuestros niños con HCP es similar a la población general y mucho mayor que el de sus padres. A su vez, el porcentaje de estudios básicos es mayor que en la población general, aunque muy inferior a sus progenitores. Para finalizar el análisis del cuestionario, se indica que el *grado de satisfacción* de nuestros pacientes en las diferentes áreas de su vida es alto, e incluso superior a la población general (8.7 Vs 8.4 puntos). Todas las áreas puntúan en torno a 9, excepto el ámbito laboral que desciende hasta 7.2 puntos, fenómeno que ocurre también en la muestra de Andrea Prader. De esta manera, también se afirma que la percepción que tienen nuestros individuos con HCP sobre su calidad de vida es satisfactoria. Como apunte final, resulta destacable que nuestros pacientes no reflejan, en su funcionamiento diario, las consecuencias negativas del hipotiroidismo que indican otros estudios.

6. CONCLUSIONES.

6. CONCLUSIONES.

A continuación pasaremos a enumerar las principales conclusiones extraídas de nuestro estudio.

1. La incidencia del hipotiroidismo congénito primario en nuestro medio, tanto en su forma permanente como transitoria, es similar a la referida en la bibliografía actual y se demuestra un incremento de la misma a lo largo de los últimos años.
2. Las medidas de optimización del programa han supuesto un incremento de las formas eutópicas leves, un tratamiento más precoz y una normalización más rápida de los parámetros bioquímicos.
3. Las disgenesias tiroideas son la causa más frecuente del hipotiroidismo congénito primario y se demuestra un predominio del sexo femenino, especialmente en las formas permanentes, no así en las transitorias.
4. Se demuestra una fuerte correlación entre los parámetros analíticos y clínicos en el estudio de confirmación, existiendo diferencias significativas en función de la severidad del hipotiroidismo.
5. La dosis inicial de levotiroxina no muestra diferencias en función del diagnóstico etiológico del hipotiroidismo pero sí en función de la duración del mismo, precisando menores dosis las formas transitorias.
6. El crecimiento y desarrollo de los pacientes afectos de hipotiroidismo congénito primario detectados a través del cribado neonatal no presenta diferencias en relación con la población normal, muestra una discreta

aceleración de la edad ósea a partir de las edades peripuberales y alcanzan una talla adulta normal y superior a su talla genética, sin existir diferencias en función de la etiología.

7. El desarrollo puberal de los pacientes afectos de hipotiroidismo congénito primario detectados a través del cribado neonatal se produce a una edad normal y, aunque los varones comienzan de forma más precoz que la población control, la ganancia de talla resulta similar en ambos sexos.
8. El cociente intelectual de los pacientes afectos de hipotiroidismo congénito primario detectados a través del cribado neonatal se sitúa dentro de la normalidad pero por debajo de la media de la población control, existiendo diferencias significativas a partir de los 9 años y en la edad adulta.
9. El sexo femenino, la severidad al diagnóstico y la mala respuesta al tratamiento sustitutivo son los factores de riesgo que determinan un peor cociente intelectual en la edad adulta.
10. Las medidas de optimización del programa han supuesto una mejoría del cociente intelectual que se muestra significativa únicamente en el período prepuberal.
11. Los pacientes adultos afectos de hipotiroidismo congénito primario detectados a través del cribado neonatal alcanzan unos niveles de estudios superiores similar a la población control y mayor que el de sus progenitores, si bien superan los estudios básicos en menor porcentaje que la población control.

12. Los pacientes adultos afectados de hipotiroidismo congénito primario detectados a través del cribado neonatal presentan un estilo de vida y grado de satisfacción personal muy similar a la población control.
13. El programa de cribado neonatal del hipotiroidismo congénito primario mediante la determinación de TSH en la prueba del talón se ha mostrado como una medida muy eficaz en nuestro medio, que permite iniciar el tratamiento precozmente y normalizar la evolución de estos pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. E. Mayayo, B. Puga, JI. Labarta, A. Ferrández Longás. Hipotiroidismo congénito. En: XX Congreso de la SEPEAP. Granada 2006. Sesión plenaria “Tiroides, ese olvidado en la consulta diaria”.
2. Zoeller RT, Ravet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain clinical observations and experimental findings. J Neuroendocrinol. 2004 ; 16(10): 809-18.
3. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20(5): 559–578.
4. Escobar del Rey F, Escobar Morreale H, Morreale de Escobar G. Fisiología del Tiroides. En: Tresguerres JAF. Fisiología Humana,. 2ª ed. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana; 1992. p.947-970.
- 5.- Bernardes LS, Ruano R, Sapienza AD Maganha CA, Zugaib M. Nomograms of fetal thyroid measurements estimated by 2-dimensional sonography. J Clin Ultrasound. 2008; 36(4): 193-199.
6. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid gland volumen as measured by ultrasonography in preterm infants. Acta Paediatr. 1995; 84(1): 58-62.
7. Santiesteban P. Development and anatomy of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis. En: RD Utiliger and L Braverman. The Thyroid: A fundamental and Clinical Text. Lippincott William & Wilkins; 2004. p. 8-25.
8. Morreale de Escobar G, Ares Segura S, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia maternofetal.

En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4ª ed. Madrid. McGraw-Hill/Interamericana; 2009. p. 97-113.

9. Ares Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. Rev Esp Endocrinol Pediatr. 2014; 5(Supl 2): 13-22.31(6): 882-888.

10. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring their Elimination. A guide for programme managers. 2ª ed. Geneva: WHO; 2001. p. 107.

11. Rocmans PA, Penel JC, Centraïne FR, Dumont JE. Kinetic analysis of iodine transport in dog thyroid slices: perchlorate induced discharge. Am J Physiol. 1987; 232(3): 343-352.

12. Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodine transporter. Nature. 1996; 379(6564): 458-460.

13. Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M et al. The sodium/iodide symporter (NIS): Characterization, regulation and medical significance. Endocr Rev. 2003; 24 (1): 48-77.

14. Pohlenz J, Duprez L, Weiss RE. Failure of membrane targeting causes the functional defect of two mutant sodium iodide symporters. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(7): 2366-69.

15. Smanik PA, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SN. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. Endocrinology. 1997; 138(8): 3555-8.

16. Fujiwara H, Tatsumi K, Miki K, Harada T, Miyai K, Takai S, et al. Congenital hypothyroidism caused by a mutation in the Na(+)/I(-) symporter [carta]. *Nat Genet.* 1997; 16(2): 124-5.
17. Berge-LeFranc JL, Cartonzon G, Mattei MG, Passage E, Malezet- Desmoulins C et al. Localisation of the thyroglobulin gene by *in situ* hybridization to human chromosomes. *Hum Genet.* 1985; 69(1): 28-31.
18. Dunn JT. Thyroglobulin, hormone synthesis and thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1995; 132(5): 603-604.
19. Endo Y, Onogi S, Umeki K, Yamamoto I, Kotani T, Ohtaki S et al. Regional localization of the gene for thyroid peroxidase to human chromosome 2p25 and mouse chromosome 12C. *Genomics.* 1995; 25(3):760-1.
20. Caillou B, Dupuy C, Lacroix L, Nocera M, Talbot M, Ohayon R et al. Expression of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (ThOX, LNOX, Duox) genes and proteins in human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7): 3351-8.
21. Pachucki J, Wang D, Christophe D, Miot F. Structural and functional characterization of two human ThOX/Duox genes and their 5' flanking regions. *Mol Cell Endocrinol.* 2004; 214(1-2): 53-62.
22. Moreno JC, Keijser R, Gestel D, Gijhuis-Pederson L, Vijdler JJM, Ris-Stappers C. Cloning and characterization of the human thyroid dehalogenase. *Horm Res.* 2003; 60 (Suppl 3): 96-102.

23. Dumitrescu AM, Liao X-H, Abdullah SYM, Lado-Abeal J, Abdul-Majed F, Moeller LC et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet.* 2005; 37(11): 1247-1252.
24. Abe T, Suzuki T, Unno M, Tokui T, Ito S. Thyroid hormone transporters: recent advances. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(5): 215-20.
25. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem.* 2003; 278(41): 40128-35.
26. Friesema EC, Grueters A, Biebermann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, Barret TG et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet.* 2004; 364(9443): 1435-7.
27. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21(2): 277-305.
28. Van Hardeveld, C. Effects of thyroid hormone on oxygen consumption, heat production and energy economy. En: G. Hennemann (ed). *Thyroid Hormone Metabolism.* New York: Marcel Dekker; 1986. p. 579–608.
29. Rodríguez Arnao J, Miell JP, Ross R. Influence of thyroid hormones on the GH-IGF-I axis. *Trends Endocrinol Metabol.* 1993; 4(5): 169.
30. Rodríguez Arnao J, Moreno Andrés M, Rodríguez Sánchez A, Sarmiento E, López Nazareno N, Rodríguez Arnao MD. Variations in circulating IGF-I, IGF-II and IGFBPs in children with congenital hypothyroidism after stopping L-thyroxine treatment. 1998. IV European Congress of Endocrinology.

31. Carrascosa A, Ferrández MA, Audí L, Ballabriga A. Effects of triiodothyronine (T3) and identification of specific nuclear T-3 binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 75(1): 140-144.
32. Williams GR. Thyroid Hormone Actions in Cartilage and Bone. *Eur Thyroid J.* 2013; 2(1): 3–13.
33. Wondisford FE, Radovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin β -subunit gene. *J Biol Chem.* 1988; 263(25): 12538-42.
34. Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet.* 2005; 42(5): 379-89.
35. Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13(4): 364-372.
36. Wolf J, Chaikoff IL, Goldberg RC, Meier JR. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology.* 1949; 45(5): 504-513.
37. Eng PHK, Cardona GR, Fang S-H, Previti M, Alex S, Carrasco N et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effects is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid protein. *Endocrinology.* 1999; 140(5): 3404-3410.
38. Ruiz de Oña C, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Development changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res.* 1988; 24(5): 588-594.

39. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA. Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol*. 2000; 53(4): 469-477.
40. Glinioer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid*. 2000; 10(10): 871-887.
41. Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H et al. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effects of thyroxine. *Biochimie*. 1999; 81(5): 563-570.
42. Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the term fetus. *Pediatrics*. 1969; 44(9): 526-533.
43. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med*. 1991; 324(8): 532-536.
44. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale de Escobar G. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediat* 1995; 84(5): 579-581.
45. Trueba SS, Auge J, Mattei G, Etchevers H, Martinovic J, Czernichow P et al. PAX8, TITF1, and FOXE1 gene expression patterns during human development: new insights into human thyroid development and thyroid dysgenesis-associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 455-62.

46. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in fetuis. *New Eng J Med* 1991; 324 (8): 532-536.
47. Ares S, Quero J, Morreale de Escobar G; Spanish Preterm Thyroid Group. Iodine during the neonatal period: too little, too much? *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20 (Supl 1): 163-6.
48. La Gamma F, van Wassenae AG, Golombek SG, Morreale de Escobar G, Kok JH, Quero J. Neonatal Thyroxine Supplementation for Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: Beneficial or Detrimental? *Treatments Endocrinol.* 2006; 5(6): 335-347.
49. Mayayo E. El tiroides ante el siglo XXI. *An Esp Pediatr (Barc)* 2000; 52 (Supl 1): 23-33.
50. Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007; 10(12A): 1542-1546.
51. Soler Ramón J, Aguilar Diosdado M, Gallo M, Martull P, Aguayo J, Arenas MJ, et al. Manifiesto sobre la erradicación de la deficiencia de yodo en España. Málaga 2004. *Prog Diag Trat Prenat.* 2005; 17: 109-111.
52. Zimmermann MB. Iodine deficiency and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J ClinNutr.* 2009; 89 Suppl:668S-672S. supplements given during pregnancy. *Br J Nutrition.* 2013; 110(5): 831-9
53. FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2^a ed. Geneva: World Health Organization; 2005.p. 65.
54. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of

thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1081-1125.

55. de Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2543-65.

56. Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neuro-development in the child. *Nutrients*. 2011; 3(2): 265-273.

57. Dunn JT, Delange F. Damaged reproduction: the most important consequence of iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(6): 2360-2363.

58. Bleichrodt N, Born MP. A metaanalysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. En: Stanbury JB, editor. *The damaged brain of iodine deficiency*. New York, NY: Cognizant Communications; 1994. p.195-200.

59. Qian M, Wang D, Watkins WE, Gebiski V, Yan YQ, Li M, Chen ZP. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005; 14(1): 32-42.

60. Delange F. Iodine deficiency as cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2002; 77(906): 217-220.

61. Zimmermann MB. Iodine deficiency and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 Suppl:668S-672S.

62. Velasco I, Carreira M, Santiago P, Muela JA, García-Fuentes E, Sánchez-Muñoz B, et al. Effect of iodine prophylaxis during pregnancy on neurocognitive development of children during the first two years of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3234-41.

63. Berbel P, Mestre JL, Santamaría A, Palazón I, Franco A, Graells M, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. *Thyroid*. 2009; 19(5): 511-519.
64. Santiago P, Velasco I, Muela JA, Sánchez B, Martínez J, Rodríguez A, et al. Infant neurocognitive development is independent of the use of iodised salt or iodine supplements given during pregnancy. *Br J Nutrition*. 2013; 110(5): 831-9
65. Gunnarsdottir I, Dahl L. Iodine intake in human nutrition: a systematic literature review. *Food Nutr Res*. 2012; 56: 19731.
66. FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2^a ed. Geneva: World Health Organization; 2005.p. 65.
67. WHO/UNICEF. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children. Joint statement of the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. p.13.
68. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21(10): 1081-1125.
69. de Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2543-65.
70. Fisher DA. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function in the human fetus. En: Delange F, Fisher DA, Malvaux P (ed). *Pediatric Thyroidology*. Basel: Karger; 1985. p.19-32.

71. Fisher DA, Polk DH. Maturation of thyroid hormone action. En: Delange F, Fisher DA, Glinioer D (ed). Research in Congenital Hyphotyroidism. New York: Plenum Press; 1989. p. 61-78.
72. De Long R. The effects of nutrition on human brain development. American J Clin Nutrition. 1993; 57(Suppl 2): 290S-295S.
73. Morreale de Escobar G, Pastor R, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Effects of maternal hyphotyroidism on the weight and thyroid hormone content of rat embryonic tissues. Endocrinology. 1985; 117(5): 1890-1900.
74. Karmarkar MG, Prabakaran D, Godbole MM. 5'-Monodeiodinase activity in developing human cerebral cortex. Am J Clin Nutr. 1993; 57(Suppl): 291S-294S.
75. Glinioer D, de Nayer p, Bourdeaux P et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71: 276-287.
76. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F. Transfer of thyroxine from mother to the rat fetus near term: effects on brain 3,5,3'-triiodothyronine deficiency. Endocrinology. 1988; 122(4):1521-1531.
77. Mayayo Dehesa E. Hipotiroidismo y Bocio. Protoc diagn ter pediatr. 2011; 1:150-65
78. Mayayo E, Rodríguez Arnao MD, Del Valle J et al. Encuesta 1996 del Real Patronato de prevención y atención a personas con minusvalía sobre hipotiroidismo congénito. Datos de 567 pacientes detectados por screening neonatal. XX Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Barcelona 30 de abril-1 y 2 de Mayo de 1998.

79. Incidencia de Hipotiroidismo Congénito. Datos 2013. Comité de Calidad Asociación Española de Cribado Neonatal. Fuente: Responsables de Centros de Cribado España. (<http://aecne.es/pdf/datos2013.pdf>)
80. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3): 1147-51.
81. Hashimoto H, Maruyama H, Koshida R, Okuda N, Sato T. Central hypothyroidism resulting from pituitary suppression and peripheral thyrotoxicosis in a premature infant born to a mother with Graves disease. *J Pediatr.* 1995; 127(5): 809-11.
82. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9): 3370-6.
83. Papendieck P, Chiesa A, Prieto L, Gruñeiro-Papendieck L. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009; 22(6): 547-53.
84. Mayayo E, Ferrández-Longás A, Labarta JJ. Hipotiroidismo congénito. En: Sanjurjo P, Baldellou A (eds.). *Diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias*, 2.^a edición. Madrid: Ergon; 2006. p. 907-23.
85. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev.* 1993; 14(3):348–399.

86. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health prospective study. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 123(8): 573–583.
87. Holden KR, Zuniga OF, May MM, Su H, Molinero MR, Rogers RC et al. X-linked MCT8 gene mutations: characterization of the pediatric neurologic phenotype. *J Child Neurol*. 2005; 20(10): 852–857.
88. Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG et al. AllanHerndon-Dudley Syndrome and the Monocarboxylate Transporter 8 (MCT8) Gene. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(1): 41–53.
89. Visser WE, Jansen J, Friesema EC, Kester MH, Mancilla E, Lundgren J et al. Novel pathogenic mechanism suggested by ex vivo analysis of MCT8 (SLC16A2) mutations. *Hum Mutat*. 2008; 30(3): 29–38.
90. Friesema EC, Visser WE, Visser TJ. Genetics and phenomics of thyroid hormone transport by MCT8. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 322(1-2): 107–113.
91. Brockmann K, Dumitrescu AM, Best TT, Hanefeld F, Refetoff S. X-linked paroxysmal dyskinesia and severe global retardation caused by defective MCT8 gene. *J Neurol*. 2005; 252(6): 663–666..
92. Boccone L, Mariotti S, Dessi V, Pruna D, Meloni A, Loudianos G. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet*. 2010; 53(6): 392–395.

93. La Piana R, Vanasse M, Brais B, Bernard G. Myelination Delay and Allan-Herndon-Dudley Syndrome Caused by a Novel Mutation in the SLC16A2 Gene. *J Child Neurol.* 2015; 30(10): 1371-4.
94. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH, Khanna KK, Weiss RE, Papp L et al. Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(10): 4003–4009.
95. Azevedo MF, Barra GB, Naves LA, Ribeiro Velasco LF, Godoy Garcia Castro P, de Castro LC et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(8): 4066–4071.
96. Hamajima T, Mushimoto Y, Kobayashi H, Saito Y, Onigata K. Novel compound heterozygous mutations in the SBP2 gene: characteristic clinical manifestations and the implications of GH and triiodothyronine in longitudinal bone growth and maturation. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(4): 757– 764.
97. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, Schoenmakers N, Papp L, Rajanayagam O et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest.* 2010; 120(12): 4220–4235.
98. Dumitrescu AM, Refetoff S. Novel biological and clinical aspects of thyroid hormone metabolism. *Endocr Dev.* 2007; 10: 127-139.
99. Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Northrup H, Pang S, Schaefer GB. Newborn Screening fact sheets. *Pediatrics.* 2006; 118(3): 934-963.

100. Loeber JG. Neonatal Screening in Europe: the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(3): 430-438.
101. Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. *Mol Genet Metab.* 2007; 91(3): 268 –277.
102. Shapira SK, Lloyd-Puryear MA, Boyle C. Future research directions to identify causes of the increasing incidence rate of congenital hypothyroidism in the United States *Pediatrics.* 2010; 125(Suppl 2): S64 –S68.
103. Letarte J, Garagorri JM. Congenital hypothyroidism: laboratory and clinical investigation of early detected infants. En: Coliu J, Ducharme JR, Guyda HS (eds.). *Pediatric Endocrinology*, 2nd edition. New York: Raven Press; 1989. p. 449-71.
104. Lenti D, Weber G, Vigone MC, Lenti C. Crying abnormalities in congenital hypothyroidism: preliminary spectrographic study. *J Child Neurol.* 2000; 15(8): 603-608.
105. Olivieri M, Stazi MA, Mastroiacovo P Fazzini C, Medda E, Spagnolo A et al, and the study group for congenital hypothyroidism. A Population-Based Study on the Frequency of Additional Congenital Malformations in Infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991–1998). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 557–562.
106. Léger J, Olivieri A, Donaldson D, Torresani T, Krude H, van Vliet G et al, on behalf of ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE, and the Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. *Horm Res Paediatr.* 2014; 81(2): 80–103.

107. Therrell BL, Adams J. Newborn screening in North America. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(4): 447–65.
108. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; n° 34, 1968. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf.
109. Meyers D, Haering S. Screening for congenital hypothyroidism in newborns: A literature update for the US Preventive Services Task Force. AHRQ Publication No. 08-05109-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
110. Smith DW, Blizzard RM and Lawson Wilkins. The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood. A review of 128 cases. *Pediatrics.* 1957; 19(6):1011-1022.
111. Raiti S, Newns GH. Cretinism: early diagnosis and its relation to mental prognosis. *Arch Dis Child.* 1971; 46(249): 692-694.
112. Klein AH, Meltzer S, Kenney FH. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age 3 months. *J Pediatr.* 1972; 81(5): 912- 915.
113. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants. *Pediatrics.* 1963; 32: 338-343.
114. Fisher DA. Reverse triiodothyronine and fetal thyroid state. *N Engl J Med.* 1975; 293(15): 770-772.
115. Dussault JH, Laberge C. Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay: a screening method for neonatal hypothyroidism. *Union Med Can.* 1973; 102: 2062-2064.

116. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, et al. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975; 86(5): 670-674.
117. Dutau G, Augier D, Bayard F, Rochiccioli P. Dosage radio-immunologique de la thyroxine dans l'éluat de sang séché prélevé sur papier buvard. Application au dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. *Arch Fr Pediatr*. 1975; 32(10): 957-970.
118. Dussault JH, Parlow A, Letarte J. TSH measurements from blood spots on filter paper: a confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1976; 89(4): 550-552.
119. Dussault JH, Morissette J, Letarte J, Guyda H, Laberge C. Thyroxine binding globulin capacity and concentration evaluated from blood spots on filter-paper in a screening program for neonatal hypothyroidism. *Clin Chem*. 1980; 26(3): 463-465.
120. Walfish PG. Evaluation of three thyroid-function screening test for detectal neonatal hypothyroidism. *Lancet*. 1976; 1(7971): 1208-1210.
121. Dussault JH, Mitchell ML, LaFranchi S. Regional screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants with filter paper spot T4-TSH. In: Burrow GN, Dussault JH, eds. *Neonatal thyroid screening*. New York: Raven Press; 1980. p. 155–165.
122. Illig R, Torresani T. TSH determination in dried blood: a reliable, efficient, and inexpensive method for neonatal thyroid screening. In: Burrow GN, Dussault JH, eds. *Neonatal thyroid screening*. New York: Raven Press; 1980. p. 87–94.
123. Real Decreto 2176/1978. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social. BOE núm. 222, de 16 de septiembre de 1978. p. 21696-21697.

124. Aranda A, Obregón HM, Benllock A, Sankkonen J, Durán I, Morreale de Escobar G et al. Estudio piloto para la detección precoz del hipotiroidismo congénito en España. *Endocrinología*. 1981; 28: 85-90.
125. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España. Propuestas de actuación. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2006.
126. Dulín E, Cortés E, Chamorro F, Eguileor I, Espada M, Pampols T et al. Estado actual de los programas de cribado neonatal en España. *Acta Pediátrica Española*. 2001; 59(9): 467-478.
127. Padilla CD, Therrel BL. Newborn Screening in the Asia Pacific Region. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(4): 490-506.
128. Borrajo GJC. Newborn Screening in Latin America at the beginning of the 21st century. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(4): 466-481.
129. Saadallah AA, Rashed MS. Newborn screening in the Middle East and North Africa. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30(4): 482-489.
130. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ et al. Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol*. 2015; 39(3): 171-87.
131. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28(2): 175–87.
132. Lafranchi SH. Worldwide Coverage of Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism—A Public Health Challenge. *US Endocrinology*. 2014; 10(2): 115–6.

133. American Academy of Pediatrics. American Thyroid Association, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2006; 117(6): 2290-303.
134. Van Tijn DA, De Vijlder JJMM, Verbeeten B et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(6): 3350-3359.
135. Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of blood samples on filter paper. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(5): 829-38.
136. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 19(3): 117-121.
137. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003; 143(5): 587-591.
138. Ares Segura S, Quero Jiménez J, Morreale de Escobar G. Hipotiroidismo transitorio en el niño prematuro y en el recién nacido a término. Alteraciones de la función tiroidea en el periodo neonatal. En: Gracia Bouthelie R. *Endocrinología Pediátrica y del Adolescente*. 2a ed. Madrid: Tesitex; 2005. p.1361-1372.
139. Vincent MA, Rodd C, Dussault JH, Van Vliet G. Very low birth weight newborns do not need repeat screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2002; 140(3): 311-314.

140. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4072-7.
141. Filippi L, Cecchi A, Tronchin M, Dani C, Pezzati M, Seminara S et al. Dopamine infusion and hypothyroxinaemia in very low birth weight preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2004; 163(1): 7-13.
142. Daneman D, Holzman IR, White C, Foley TP. Effects of exchange transfusion on neonatal thyroid function. *J Pediatr.* 1981; 98(3): 482- 484.
143. Sociedad Española de Bioquímica clínica y patología molecular. Procedimiento para la obtención y recogida de especímenes de sangre papel de filtro en los programas de detección precoz neonatal de errores congénitos del metabolismo. *Quím Clín.* 2001; 20(2):81-88.
144. Eguileor J, Espada M, Dulin E, Chamorro F. Comisión de errores metabólicos congénitos (SEQC). Garantía de la calidad en el laboratorio de cribado neonatal. Recomendaciones. *Quím Clín.* 2006; 25(1): 36-44.
145. Orden del 13 de Julio de 2007, del Departamento de Salud y Consumo, por la que se regula el Cribado Neonatal en la Comunidad Autónoma de Aragón. BOA número 89 del 27 de Julio de 2007. pag 11340-42.
146. Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current Opinions on Best Practice in Initial Assessment and Subsequent Management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013; 5(Suppl 1): 13-22.
147. Gruters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007; 68(Suppl 5): 107-111.

148. Kempers AR, Ouyang L, Grosse SD. Discontinuation of thyroid hormone treatment among children in the United States with congenital hypothyroidism: findings from health insurance claims data. *BMC Pediatrics*. 2010, 10: 9.
149. Rodríguez A, Ruidobro B, Dulín E, Rodríguez MD. Seguimiento del niño con Hipotiroidismo Congénito. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5 (Suppl 2): 41-48.
150. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (¹²³I) in defining and managing congenital hypothyroidism. *Pediatrics*. 2004; 114(6): e683-8.
151. Ythier H, Farriaux JP, Lemaitre L, Marchandise X. Apport de l'échographie au diagnostic étiologique des hypothyroïdies congénitales. *Arch Fr Pédiatr*. 1987; 44(Suppl 1): 691-695.
152. Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, Amegassi F, Rodrigue D, Leger FA. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction. *Horm Res*. 2008; 70(1): 1–13.
153. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Léger J: Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003; 143(6): 759–764.
154. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Léger J: Ultrasonographic assessment of the ectopic thyroid tissue in children with congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(2): 109–113.
155. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N: Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11): 5145–5149.

156. Jones JH, Attaie M, Maroo S, Neumann D, Perry R, Donaldson MD: Heterogeneous tissue in the thyroid fossa on ultrasound in infants with proven thyroid ectopia on isotope scan a diagnostic trap. *Pediatr Radiol*. 2010; 40(5): 725–731.
157. Marinovic D, Garel C, Czernichow P, Léger J: Additional phenotypic abnormalities with presence of cysts within the empty thyroid area in patients with congenital hypothyroidism with thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(3): 1212–1216.
158. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, et al: Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(1): 43–48.
159. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62(4): 444–448.
160. Letarte J. Hypothyroïdie congénitale. Eléments de pronostic et maturation osseuse. *Arch Fr Pédiatr*. 1987; 44(Suppl 1): 705-706.
161. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC et al. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 2004; 93(19): 1301-6.
162. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double blind crossover trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170(5): 1996–2003.

163. Cassio A, Monti S, Rizzello A, Bettocchi I, Baronio F, D'Addabbo G et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013; 162(6): 1264–1269.
164. Carswell JM, Gordon JH, Popovsky E, Hale A, Brown RS: Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2): 610–617.
165. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 2004; 89(1): 37-40.
166. Leger J, Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, Czernichow P: Prophylaxis of vitamin D deficiency in hypothyroidism in the newborn infant (in French). *Arch Fr Pediatr*. 1989; 46(8): 567–571.
167. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(7): 2592– 2599.
168. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10): 2959-2967.
169. AAP section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism: Recommended Guidelines. *Pediatrics*. 1993; 91(6): 1203-1209.
170. Grüters A, Delange F, Giovannelli G, Klett M, Rochiccioli P, Torresani T et al; Working group on Congenital Hypothyroidism of the European Society for Paediatric Endocrinology. Guidelines for neonatal screening programmes for congenital

hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1993; 152(12): 974-975.

171. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T4 dose and time to reach target T4 and TSH. *J Pediatr*. 2005; 147(6): 775– 780.

172. Boileau P, Bain P, Rives S, Toublan JE. Earlier onset of treatment or increment in 1-T4 dose in screened congenital hypothyroidism: which was the more important factor for IQ at 7 years? *Horm Res*. 2004; 61(5): 228-233.

173. Grüters A, Liesenkötter KP, Zapico M, Jenner A, Dütting C, Pfeiffer E et al: Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978–1995). *Exp Clin Endocrinol Diabet*. 1997; 105(Suppl 4): 28–31.

174. Penfold JL, Simpsom DA. Premature craniosynostosis: a complication of thyroid replacement therapy. *J Pediatr*. 1975; 86(3): 360–363.

175. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr*. 1980; 97(2): 257–259.

176. Rovet J, Ehrlich RM, Sorbara D. Effect of thyroid hormone level on temperament in infants with congenital hypothyroidism detected by screening of neonates. *J Pediatr*. 1989; 114(1): 63-68.

177. Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, Kindermans C, Garabedian M, Czernichow P. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy. *Acta Paediatr*. 1997; 86(7): 704-710.

178. Salerno M, Lettierio T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6): 689–694.
179. Alvarez M, Iglesias C, Rodriguez A, Dulin E, Rodriguez Arnao MD. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(2): 114–120.
180. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, de Ridder MA, and de Muinck Keizer-Schrama SM. Cognitive Development in Congenital Hypothyroidism: Is Overtreatment a Greater Threat Than Undertreatment? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(11): 4499–4506.
181. Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2004; 144(5): 643–647.
182. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W et al: Congenital hypothyroidism with a delayed thyroidstimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2011; 158(4): 538–542.
183. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L et al: Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(4): 1395–1402.
184. Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dysharmonogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations. *Endocr Dev*. 2007; 10: 99–117.

185. Salerno M, Micillo M, Di Maio S, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol*. 2001; 145(4): 377-383.
186. Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, Zecchino C, Fico F, Manca F et al: Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(5): 693–697.
187. Livadas S, Magiakou MA, Mengreli C, Girginoudis P, Galani C, Smyrnaki P et al: Obesity and attenuated adiposity rebound in children with congenital hypothyroidism. Normalization of BMI values in adolescents. *Horm Metab Res*. 2007; 39(7): 524–528.
188. Leger J, Ecosse E, Roussey M, Lanoe JL, Larroque B. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(6): 1771–1782
189. Bucher H, Prader A, Illig R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Helv Paediat Acta*. 1985; 40(4): 305-316.
190. Mayayo E, Anton R, Labarta JI, Álvarez I, Ferrández A. Crecimiento y desarrollo en el hipotiroidismo primario. *Endocrinología*. 1994; 41 (Suppl 1): 40-46.
191. Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, Ecosse E, Bouyer J, Leger J. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal populationbased cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1897–1904.

192. Puga B. Psychomotor and intellectual development: Longitudinal study of normal spanish children from birth to adulthood. Antropometric, pubertal, radiological and intellectual data (Ed. A. Ferrández). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2005; 2(Supp.4): 446-449.
193. Lezine I, Brunet O. Presentation of a French scale of tests for infants. *Ann Med Psychol. (Paris)* 1950; 108(14): 499.
194. McCarthy JM. Escalas de Mc-Carthy de psicomotricidad para niños. Tea Ediciones SA (Ed). Madrid 1977.
195. Wechsler D. Escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC). Tea Ediciones (ed). Madrid 1982.
196. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? *Arch Dis Child.* 2011; 96(4): 374–379.
197. Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, Rovet JF: Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(9): e1427–1434.
198. Hauri-Hohl A, Dusoczky N, Dimitropoulos A, Leuchter RH, Molinari L, Caflisch J et al. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. *Pediatr Res.* 2011; 70(6): 614–618.
199. Oerbeck B, Reinvang I, Sundet K, Heyerdahl S. Young adults with severe congenital hypothyroidism: cognitive event related potentials (ERPs) and the significance of an early start of thyroxine treatment. *Scand J Psychol.* 2007; 48(1): 61–67.

200. Mayayo E, Puga B, Valle A, Labarta JI, Ferrández A. Desarrollo psicomotor en el hipotiroidismo congénito. En: C. Dieguez, R. Iturriaga. (Eds) Actualizaciones en Endocrinología: Tiroides. Madrid: Mc-Graw-Hill-Interamericana; 2007. p. 151-172.
201. Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): 67-77.
202. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuisvan der Sanden MW, Kooistra L, Wiedijk BM, Faber I et al. Intellectual and motor development of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(2): 418–424.
203. Santos KT, Dias NH, Mazeto GM, Carvalho LR, Lapate RL, Martins RH. Audiologic evaluation in patients with acquired hypothyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(4): 478-484.
204. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear* 1998; 19(5): 339–354.
205. Rovet J, Walker W, Bliss B, Buchanan L, Ehrlich R. Long-term sequelae of hearing impairment in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1996; 128(6): 776–783.
206. Hepworth SL, Pang EW, Rovet JF. Word and face recognition in children with congenital hypothyroidism: an event-related potential study. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28(4): 509-27.

207. Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5): 2009–2014.
208. Almannai M, Marom R, Sutton VR. Newborn screening: a review of history, recent advancements, and future perspectives in the era of next generation sequencing. *Curr Opin Pediatr.* 2016; Aug 20. [Epub ahead of print]
209. Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szöts F, Dussault JH et al: Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9): 4072–4077.
210. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(7): 2502–2506.
211. Léger J, Marinovic D, Garel C, Bonaiti-Pellié C, Polak M, Czernichow P. Thyroid developmental anomalies in first degree relatives of children with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 575–580.
212. JC Moreno. Fundamentos moleculares del Hipotiroidismo Congénito. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (Suppl 2): 36-41.
213. Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, Labena C, Mayayo E, Puga B et al. Longitudinal Study of Normal Spanish Children from birth to adulthood: anthropometric, pubertal, radiological and intellectual data. *Pediatric Endocrinology Reviews.* 2005; 2 (suppl 4): 425-642

214. García-Dihinx Villanova J. Curvas de peso, longitud y perímetro cefálico según edad gestacional y sexo, de recién nacidos vivos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Tesis Doctoral Universidad de Zaragoza; 2002.
215. Tanner JM, Whitehouse RH. A note on the bone age at which patients with true isolated growth hormone deficiency enter puberty. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41(4):788-90.
216. Cortés A, Mayayo E, Ferrández A, Labarta JI, Martínez R. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotropina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. An Esp Pediatr 1999; 51: 361-368.
217. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2.^aed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
218. Tanner JM. Growth at Adolescence, ed 2. Oxford: Blackwell; 1962.
219. Gibert Agulló A , Vicens-Calvet E, Carrascosa Lezcano A, Bargadá Esteve M, Potau Vilalta N. Crecimiento y maduración de los pacientes con hipotiroidismo congénito detectados por el programa de cribado neonatal en Cataluña (1986–1997). Med Clin (Barc). 2010; 134(7): 287-95.
220. Garriga MJ, López Sigüero JP, Perán Mesa S, Ibáñez Moya A. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. An Pediatr (Barc). 2006; 65(2): 129-133.
221. Resultados del centro de seguimiento de Hipotiroidismo Congénito de la Comunidad de Madrid. Datos de la web de Portal Salud. Salud Madrid. www.madrid.org/sanidad/.

222. Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, Peters C. Screening for Congenital Hypothyroidism: Comparison of Borderline Screening Cut-Off Points and the Effect on the Number of Children Treated with Levothyroxine. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(3):180-186.
223. Verkerk PH, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, Oostdijk W, van Tijn DA, Kempers MJ et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: more than 30 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158:A6564.
224. Olivieri A, Fazzini C, Medda E; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm Res Paediatr*. 2015; 83(2): 86-93.
225. Barry Y, Bonaldi C, Goulet V, Coutant R, Léger J, Paty AC et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a nationwide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* 2016; 26(2): 100-105.
226. Mitrovic K, Vukovic R, Milenkovic T, Todorovic S, Radivojcevic J, Zdravkovic D. Changes in the incidence and etiology of congenital hypothyroidism detected during 30 years of a screening program in central Serbia. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(2): 253-9.
227. Wintergerst K, Gembel G, Kreipe T, Zeller P, Eugster E, Young B et al. Congenital Hypothyroidism Long-Term Follow-up Project: Navigating the Rough Waters of a Multi-Center, Multi-State Public Health Project. *J Genet Couns*. 2015; 24(3): 464-72.
228. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(8): 2422-9.

229. Zhang YH, Li L, Chen H, Zhu S, Zhang J, Li SY et al. Analysis of neonatal screening results for congenital hypothyroidism in parts of Yunnan Province, China. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015; 17(1): 45-8.
230. Palhares HM, Silva LC, Sato LM, Lara BH, Miranzi SS, Silva AP et al. Incidence of congenital hypothyroidism in the city of Uberaba/Minas Gerais and etiological evaluation of the affected subjects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56(5): 305-12.
231. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993–2010. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 3155-3160.
232. Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981–1998. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38(2): 187-191.
233. Deladoey J, Belanger N, Van Vliet G. Random variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Quebec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(8): 3158–3161.
234. Kara C, Günindi F, Can Yilmaz G, Aydın M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8(2):170-9.
235. Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo ME, Fazzini C, Baserga M et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997–2003). *Eur J Endocrinol*. 2005; 153(6): 765–773.
236. Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RW, Kennedy R, Donaldson MD. Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatr*. 1998; 132(4): 726 –730.

237. Alm J, Larsson A, Zetterstrom R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Incidence and age at diagnosis. *Acta PaediatrScand.* 1978; 67(1): 1-3.
238. Fisher DA. Second International Conference on Neonatal Thyroid. Screening: progress report. *J Pediatr.* 1983; 102(5): 653-654.
239. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71(5): 739-745.
240. Hinton CF, Harris KB, Borgfeld L, Drummond-Borg M, Eaton R, Lorey F et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. *Pediatrics.* 2010; 125 (Suppl 2): S37–S47.
241. Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C et al. Study Group for Congenital Hypothyroidism. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8): 3141–3147.
242. Radetti G, Fanolla A, Pappalardo L, Gottardi E. Prematurity may be a risk factor for thyroid dysfunction in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 155–159.
243. Sakka SD, Malamitsi-Puchner A, Loutradis D, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4): 1338–1341.
244. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid.* 2000; 10(8): 693–695

245. Eugene D, Djemli A, Van Vliet G. Sexual dimorphism of thyroid function in newborns with congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2696-2700.
246. Uyttendaele M, Lambert S, Tenoutasse S, Boros E, Ziereisen F, Van Vliet G et al. Congenital Hypothyroidism: Long-Term Experience with Early and High Levothyroxine Dosage. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(3):188-97.
247. Karakoc-Aydiner E, Turan S, Akpinar I, Dede F, Isguven P, Adal E et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(1): 43–48.
248. Czernichow P, Schlumberger M, Pomarede R, Fragu P. Plasma thyroglobulin measurements help determine the type of thyroid defect in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 56(2): 242-245.
249. Djemli A, Fillion M, Belgoudi J, Lambert R, Delvin EE, Schneider W et al. Twenty years later: a reevaluation of the contribution of plasma thyroglobulin to the diagnosis of thyroid dysgenesis in infants with congenital hypothyroidism. *Clin Biochem*. 2004; 37(9): 818-822.
250. Beltrão CB, Juliano AG, Chammas MC, Watanabe T, Sapienza MT, Marui S. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination *Endocr J*. 2010; 57(7):587-593.
251. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. *Curr Opin Pediatr*. 2011; 23(4): 421–428.

252. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, Young D, Donaldson MD. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979 –2003. *Arch Dis Child*. 2006; 91(8): 680–685.
253. Calaciura F, Motta RM, Miscio G, Fichera G, Leonardi D, Carta A et al. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(7): 3209 –3214.
254. Kendirci P, Ayçan Z, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. *Turk J Med Sci*. 2015; 45(4): 745-750.
255. Parks JS, Lin M, Grosse SD, Hinton CF, Drummond-Borg M, Borgfeld L et al. The Impact of Transient Hypothyroidism on the Increasing Rate of Congenital Hypothyroidism in the United States. *Pediatrics*. 2010; 125(Suppl 2): S54-63.
256. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F et al. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84(3):159-64.
257. Castanet M, Goischke A, Léger J, Thalassinos C, Rodrigue D, Cabrol S et al; Fédération Parisienne pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (FDPHE). Natural history and management of congenital hypothyroidism with in situ thyroid gland. *Horm Res Paediatr*. 2015; 83(2):102-10.
258. Davy T, Daneman D, Walfish PG, Ehrlich RM. Congenital hypothyroidism: the effect of stopping treatment at 3 years of age. *Am J Dis Child*. 1985; 139(10): 1028-1030.

259. Yang RL, Zhou XL, Chen XX, Xu YH, Mao HQ, Shi YH et al. Observation time for drug administration and withdrawal in the treatment of children with congenital hypothyroidism. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36(5): 493–497.
260. Klein AG, Foley TP Jr. Screening for hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975; 87(4): 667–668.
261. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP Jr, Klein AH, LaFranchi S, Larsen PR et al. Screening for congenital hypothyroidism: Results of screening one million North American infants. *J Pediatr*. 1979; 94(5): 700–705.
262. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. *Pediatrics*. 1979; 63(2): 180–191.
263. Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum thyrotropin Determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1977; 52(2): 89–96.
264. Miyai K, Oura T, Kawashima M, Tsuruhara T, Hase Y, Ichihara K et al. A new method of paired thyrotropin assay as a screening test for neonatal hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47(5): 1028-1033.
265. Lafranchi SH. Newborn screening strategies for congenital hypothyroidism: an update. *J Inherit Metab Dis*. 2010; 33(Suppl 2): S225-S233.
266. Maniatis AK, Taylor L, Letson GW, Bloch CA, Kappy MS, Zeitler P. Congenital hypothyroidism and the second newborn metabolic screening in Colorado, USA. *J. Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(1): 31–38.

267. Lafranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *J Pediatr*. 2014; 164(6):1259-61.
268. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014; 164(6): 1296-302.
269. Shapira SK, Hinton CF, Held PK, Jones E, Hannon WH, Ojodu J. Single newborn screen or routine second screening for primary congenital hypothyroidism. *Mol Genet Metab*. 2015; 116(3): 125-32.
270. Krude H, Blankenstein O. Treating patients not numbers: the benefit and burden of lowering TSH newborn screening cut-offs. *Arch Dis Child*. 2011; 96(2): 121–122.
271. Pryce RA, Gregory JW, Warner JT, John R, Bradley D, Evans C. Is the current threshold level for screening for congenital hypothyroidism too high? An audit of the clinical evaluation, confirmatory diagnostic tests and treatment of infants with increased blood spot thyroid stimulating hormone concentrations identified on newborn blood spot screening in Wales. *Arch Dis Child*. 2007; 92(11): 1048.
272. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9): 4283-4290.
273. Donalson M, Jones J. Optimising outcome in congenital hypothyroidism; current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013; 5 (Suppl 1):13-22.

274. Korada SM, Pearce M, Ward-Platt MP, Avis E, Turner S, Wastell H et al. Difficulties in selecting an appropriate neonatal thyroid stimulating hormone (TSH) screening threshold. *Arch Dis Child*. 2010; 95(3): 169- 173.
275. Colón C. Umbral diagnóstico variable de TSH. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2014; 5 (Supl 2): 23-27.
276. Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, Van Tijn DA, Wiedijk BM, Van Bruggen M et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; 57(4): 529-37.
277. Mathai S, Cutfield WS, Gunn AJ, Webster D, Jefferies C, Robinson E et al. A novel therapeutic paradigm to treat congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(1): 142-7.
278. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. *Horm Res*. 2007; 68(3): 105-12.
279. Tuhan H, Abaci A, Cicek G, Anik A, Catli G, Demir K et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism: the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 29(2): 133-8.
280. Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10 – 12 μ g/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later. *J Pediatr Endocr Met*. 2012; 25(9-10): 849–852.

281. Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di NS et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism. *Thyroid*. 2002; 12 (1): 45-52.
282. Delvecchio M, Vigone MC, Wasniewska M, Weber G, Lapolla R, Popolo PP et al. Final height in Italian patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a 20-year observational study *Ital J Pediatr*. 2015 Oct 28; 41:82-87.
283. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child*. 2008; 93(11): 940-4.
284. Ellerbroek VL, Bonfig W, Dörr HG, Bettendorf M, Hauffa B, Fricke-Otto S et al. Long-term Surveillance of Children with Congenital Hypothyroidism: Data from the German Registry for Congenital Hypothyroidism (AQUAPE "Hypo Dok"). *Klin Padiatr*. 2015; 227(4): 199-205.
285. Larnkjaer A, Attrup SS, Schmidt IM, Horby JM, Fleischer MK. Secular change in adult stature has come to a halt in northern Europe and Italy. *Acta Paediatr*. 2006; 95(6): 754–5.
286. Díez I, de Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(2): 104.e1-e7.
287. Labayen I, Moreno LA, Ruiz JR, González-Gross M, Wärnberg J, Breidenassel C et al; Avena Study Group. Small birth weight and later body composition and fat distribution in adolescents: the Avena study. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(7): 1680-6.

288. Ng SM, Wong SC, Didi M. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Clinical Endocrinology*. 2004; 61(1): 155–159.
289. Feizi A, Hashemipour M, Hovsepian S, Amirkhani Z, Kelishadi R, Yazdi M, et al. Growth and specialized growth charts of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening in Isfahan, Iran. *Endocrinol*. Epub 2013 Feb 7.
290. Adachi M, Asakura Y, Tachibana K. Final height and pubertal growth in Japanese patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Acta Paediatr*. 2003; 92(6): 698-703.
291. Dickerman Z, De Vries L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening programme for CH--a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47(6): 649-54.
292. Casado de Frías E, Ruibal JL, Reverte F, Bueno G. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila)*. 1993; 32(7): 426-32.
293. García M, Calzada-León R, Pérez J, Martínez MP, González R, Pérez M et al. Longitudinal assessment of L-T4 therapy for congenital hypothyroidism: differences between athyreosis vs ectopia and delayed vs normal bone age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000; 13(1): 63-9.
294. Bain P, Toublanc JE. Adult height in congenital hypothyroidism: prognostic factors and the importance of compliance with treatment. *Horm Res*. 2002; 58(3):136-42.

295. Alm J, Larsson A, Zetterström R. Congenital hypothyroidism in Sweden. Psychomotor development in patients detected by clinical signs and symptoms. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70(6): 907-12.
296. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. *BMJ (Clin Res Ed)*. 1984; 289(6453): 1171-5 .
297. Frost GJ, Parkin JM. A comparison between the neurological and intellectual abnormalities in children and adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr*. 1986; 145(6): 480-4 .
298. Hulse JA. Outcome for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1984; 59(1): 23-9.
299. Glorieux J, Dussault JH, Letarte J, Guyda H, Morissette JJ. Preliminary results on the mental development of hypothyroid infants detected by the Quebec Screening Program. *J Pediatr*. 1983 Jan; 102(1): 19-22.
300. Salerno M, Militeri R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1999; 141(2): 105-110.
301. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults. *Pediatrics*. 2003; 112(4): 923-30.
302. Rovet JF. Children With Congenital Hypothyroidism and Their Siblings: Do They Really Differ? *Pediatrics*. 2005; 115(1): e52-7.

303. Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW, Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM et al. Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in The Netherlands: Cognitive and Motor Outcome at 10 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3): 919–924.
304. Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, Torresani T, Lang-Muritano MR, Jenni OG et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment. *Pediatr Res.* 2009; 65(2): 242–248.
305. Najmi SB, Hashemipour M, Maracy MR, Hovsepian S, Ghasemi M. Intelligence quotient in children with congenital hypothyroidism: The effect of diagnostic and treatment variables. *J Res Med Sci.* 2013; 18(5): 395-9.
306. Ordooei M, Mottaghi-Pisheh H, Fallah R, Rabiee A. Cognitive Outcomes for Congenital Hypothyroid and Healthy Children: A Comparative Study. *Iran J Child Neurol.* 2014; 8(4): 28-32.
307. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2005; 147(6): 768-774.
308. Ray M, Muir TM, Murray GD, Kennedy R, Girdwood RWA, Donaldson MDC. Audit of screening programme for congenital hypothyroidism in Scotland 1979-93. *Arch Dis Child.* 1997; 76(5): 411-415.
309. Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2000; 105(3): 515-522.

310. Song SI, Daneman D, Rovet JF. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr.* 2001; 22(6): 376–84.
311. Wheeler SM, McLelland VC, Sheard E, McAndrews MP, Rovet JF. Hippocampal Functioning and Verbal Associative Memory in Adolescents with Congenital Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Oct 19; 6: 163.
312. Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 1995; 126(3): 380-386.
313. Ng SM, Anand D, Weindling AM. High versus low dose of initial thyroid hormone replacement for congenital hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21; (1): CD006972.
314. Huo K, Zhang Z, Zhao D, Li H, Wang J, Wang X et al. Risk factors for neurodevelopmental deficits in congenital hypothyroidism after early substitution treatment. *Endocr J.* 2011; 58(5): 355-61.
315. Fuggle PW, Grant DB, Smith I, Murphy G. Intelligence, motor skills and behavior at 5 years in early-treated congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr.* 1991; 150(8): 570-574.
316. Kreisner E, Schermann L, Camargo-Neto E, Gross JL. Predictors of intellectual outcome in a cohort of Brazilian children with congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2004; 60(2): 250-255.
317. Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC, Price GJ, Francis I et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14(9): 1611-1634.

318. Kik E, Noczyńska A. Evaluation of mental development of children with congenital hypothyroidism detected in screening test personal observations. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2010; 16(2): 100-8.
319. Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, Ades AE, Grant DB. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect. *Br Med J.* 1994; 309(6952): 440-445.
320. Glorieux J, Desjardins M, Letarte J, Morissette J, Dussault JH. Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. *Pediatr Res.* 1988; 24(1): 6-8.
321. Glorieux J, Dussault J, Van Vliet G. Intellectual development at age 12 years of children with congenital hypothyroidism diagnosed by newborn screening. *J Pediatr.* 1992; 121(4): 581-584.
322. Dubuis JM, Glorieux J, Richer F, Deal CL, Dussault JH, Van Vliet G. Outcome of severe congenital hypothyroidism: closing the developmental gap with early high dose levothyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(1): 222-227.
323. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. *J Pediatr.* 2004; 144(6): 747-752.
324. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2000; 136(3): 292-297.

325. Léger J, Larroque B, Norton J; Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant. Influence of severity of congenital hypothyroidism and adequacy of treatment on school achievement in young adolescents: a population-based cohort study. *Acta Paediatr.* 2001; 90(11): 1249-56.
326. Northam EA. Neuropsychological and psychosocial correlates of endocrine and metabolic disorders—a review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004; 17(1): 5-15.
327. Stam H, Hartman EE, Deurloo JA, Groothoff J, Grootenhuys MA. Young adult patients with a history of pediatric disease: impact on course of life and transition into adulthood. *J Adolesc Health.* 2006; 39(1): 4-13.
328. Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Last BF, Vulsma T, Grootenhuys MA. Quality of life, developmental milestones, and self-esteem of young adults with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7): 2654-2661.
329. Van der Sluijs Veer L, Kempers MJ, Maurice-Stam H, Last BF, Vulsma T, Grootenhuys MA. Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2012; 6(1): 32.
330. Sato H, Nakamura N, Harada S, Kakee N, Sasaki N: Quality of life of young adults with congenital hypothyroidism. *Pediatr Int.* 2009; 51(1): 126-131.
331. de Haan RJ. Measuring quality of life after stroke using the SF-36. *Stroke.* 2002; 33(5): 1176-1177.
332. Garber J. Classification of childhood psychopathology: a developmental perspective. *Child Dev.* 1984; 55(1): 30-48.

333. Coopersmith S. The antecedents of self-esteem. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1981.
334. Shavelson RJ, Bolus R. The interplay of theory and methods. J Educ Psychol. 1982; 74(1): 3-17.
335. Stanwyck DJ. Self-esteem through the life span. Fam Community Health. 1983; 6(2): 11-28.